

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2
2011

*ревматология, травматология
и ортопедия*

Тема номера

II Всероссийский конгресс
ревматологов России

Клиническая эффективность

Как оптимизировать профилактику
тромботических осложнений
у ортопедических пациентов

Лекарственная терапия
А-стрептококкового тонзиллита

Люди. События. Даты

Интервью с главным травматологом
и ортопедом г. Москвы
Николаем ЗАГОРОДНИМ



Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

8 сентября 2011 года, Калуга

VI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

Выставка
в рамках
каждого
форума

29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

НП «Дирекция Национального конгресса терапевтов»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА
МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

135 лет со дня рождения Николая Дмитриевича Стружеско

Генеральный директор
Издательского дома «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(e-mail: sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта Г. МАНУКЯН
(pharmprojekt@yandex.ru)

Менеджер А. БАЗЫЛЮК
(medrek@webmed.ru)

Редакция журнала:
шеф-редактор
О. ПАРПАРА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА

пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА,
А. ЛОЗОВСКАЯ

ответственный секретарь И. РЕПИНА

корректоры Е. САМОЙЛОВА,
М. ПАНФИЛОВА

дизайнер А. СУШКОВА

фотосъемка А. ЛОЗОВСКАЯ

подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Экспертный совет:

Д.Е. КАРАТЕЕВ (Москва),

научный редактор выпуска

Л.И. АЛЕКСЕЕВА (Москва), В.В. БАДОКИН
(Москва), Р.М. БАЛАБАНОВА (Москва),

В.И. ВАСИЛЬЕВ (Москва), Л.Н. ДЕНИСОВ
(Москва), О.Б. ЕРШОВА (Ярославль),

Н.А. ЕСЬКИН (Москва), А.В. ЕЛОНАКОВ
(Москва), Н.В. ЗАГОРОДНИЙ (Москва),

Е.Г. ЗОТКИН (Санкт-Петербург),

О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург), В.И. МАЗУРОВ
(Санкт-Петербург), Л.В. МЕНЬШИКОВА
(Москва), В.Н. МЕРКУЛОВ (Москва),

Е.Л. НАСОНОВ (Москва), Ю.А. ОЛЮНИН
(Москва), И.Г. САЛИХОВ (Казань),

С.К. СОЛОВЬЕВ (Москва), Н.В. ТОРОПЦОВА
(Москва), Н.В. ЧИЧАСОВА (Москва),

Н.А. ШОСТАК (Москва), Ш.Ф. ЭРДЕС
(Москва), Н.В. ЯРЫГИН (Москва)

Издательский дом

группы компаний «Медфорум»:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3,
тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране

культурного наследия

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 8,5 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Николай ЗАГОРОДНИЙ:

«Сейчас есть реальные возможности для решения проблем в системе
травматолого-ортопедической службы Москвы»

2

Тромбопрофилактика

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ

Применение ривароксабана в ортопедии
(по результатам исследований RECORD)

6

Антибактериальная терапия

Б.С. БЕЛОВ, О.Л. БЕЛОВА.

Фармакотерапия А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной
профилактики ревматической лихорадки

12

Купирование болевого синдрома

О.В. ВОРОБЬЕВА.

Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность

20

Медицинский форум

II Всероссийский конгресс ревматологов России

Российская ревматология: вчера, сегодня, завтра

26

Новое стратегическое партнерство: «MSD – ревматология»

28

Использование препаратов компании «Мерк Шарп и Доум» в реальной
клинической практике: передавая опыт

36

Успешное лечение ревматологических пациентов – как этого достичь?

46

Актуальные вопросы рациональной терапии ревматических заболеваний

52

Актуальные возможности терапии пациентов с остеоартрозом
и сопутствующей патологией

60

Проблемные мастерские: диалог на равных

62

Научно-образовательная школа «Поражение суставов при воспалительных ревматологических заболеваниях»

От ревматолога к терапевту

66

Акция «Кулинарный турнир со звездами в Москве»

Меньше боли, больше радости

71

II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов

Помощь пострадавшим в ДТП: проблемы и решения

72

Список литературы

74



Николай ЗАГОРОДНИЙ: «Сейчас есть реальные возможности для решения проблем в системе травматолого- ортопедической службы Москвы»



Замечательный хирург и ученый, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии РУДН, д. м. н., профессор Николай Васильевич ЗАГОРОДНИЙ внес большой вклад в развитие отечественной науки и практического здравоохранения в области эндопротезирования суставов, хирургии позвоночника, артроскопии крупных суставов и криохирургии опорно-двигательного аппарата. Недавно Николай Васильевич Загородний был назначен главным травматологом и ортопедом города Москвы. Об организационных проблемах системы травматолого-ортопедической службы города и путях их решения, а также о высокотехнологичных методах оперативного лечения различных травматических повреждений, разработанных и внедренных в клиническую практику им и его учениками, с профессором Н.В. Загородним беседует наш корреспондент.



Актуальное интервью

– В чем особенность системы травматолого-ортопедической службы Москвы и насколько она соответствует потребностям города?

– Можно сказать так: сама служба есть. Она представляет собой одну из самых многочисленных и разветвленных структур здравоохранения с достаточным количеством стационарных и амбулаторных отделений и квалифицированных специалистов. Таким образом, по количеству коек и занятости врачей служба соответствует потребностям города. Проблема заключается в эффективной организации их деятельности. К сожалению, зачастую хирургическая койка используется не для хирургического лечения, а заменяет диагностическую койку. Мы кладем больного и начинаем его обследовать, в ходе обследования выявляются какие-либо противопоказания к операции, в результате нам приходится выписывать больного без оказания хирургического лечения. Иногда мы вынуждены держать пациента на койке после малоинвазивной операции 14–20 дней вместо 5 дней, поскольку так определено стандартами лечения по системе ОМС, иначе больница не получит деньги от страховой компании за оказанное лечение. Между тем мы могли бы пациента выписать через 5 дней, чтобы он смог пройти реабилитацию в специализированном отделении, и за это время оказать хирургическую помощь еще двум больным, ведь наши отделения, особенно в зимний период, когда имеет место массовый травматизм, переполнены. Этой ситуации можно легко избежать, просто нужно активно оперировать больных, активно их выписывать и активно потом реабилитировать. Целесообразность интенсивного метода использования коечного фонда лечебных учреждений доказана практикой зарубежных и ряда отечественных клиник.

– Возможно, данную проблему можно решить в рамках проводимой сейчас модернизации здравоохранения?

– Меня радует, что модернизация здравоохранения опирается на реальное финансирование. Я сам участвовал в разработке московской программы здоровья в пору, когда Ельцин занимал пост секретаря Московского горкома партии. Поскольку под нее не выделялось ни материальных, ни социальных ресурсов, программа так и «зависла», оставшись лишь на бумаге. Сейчас складывается иная ситуация – мэр Москвы Сергей Семенович Собянин четко сказал: деньги на здравоохранение будут выделены, необходимо только их правильно использовать. Представьте себе, что такой пласт экстренной медицины столицы, как травматология и ортопедия, на протяжении четырех лет не имел главного специалиста! Ситуация с обеспечением самым необходимым была просто катастрофической: в отделениях не хватало спиц, винтов, фиксаторов, эндопротезов, хотя порой не самое нужное оборудование для больниц приобреталось втридорога. Мы сейчас определяем самые острые проблемы службы, в том числе и в плане обеспеченности изделиями медицинского назначения, имплантатами и тому подобным, благо сейчас у руля московского Департамента здравоохранения стоят люди, которые понимают эти проблемы и, главное, хотят их решить. Есть согласие Олега Михайловича Печатникова – руководителя Департамента здравоохранения Правительства Москвы – на то, чтобы выделить финансы для этих целей. Я думаю, что мы сдвинем эту проблему в Москве с мертвой точки.

– Вы – практикующий хирург, автор 52 патентов и около 700 публикаций. Как Вам удается одновременно сочетать в себе качества хирурга, инженера и ученого?

– Очень просто. Нельзя быть хорошим хирургом, не будучи ученым. Если же ты берешься улучшить протез, поневоле приходится проявлять и инженерную смекалку. Вот, например, эндопротез тазобедренного сустава, который носит название «Ильза», по первым буквам фамилий авторов – академика Ильина и профессора Загороднего. Его ставят пожилым людям. Операция длится 30 минут, через два дня человек может ходить. Мы совместно со специалистами Московского авиационно-технологического университета им. К.Э. Циолковского (МАТИ) разработали целую систему отечественных эндопротезов тазобедренного сустава.

– В чем их особенность?

– Дело в том, что имевшиеся на тот момент отечественные эндопротезы не отличались ни хорошим качеством, ни долговечностью. Мы поставили перед собой задачу – увеличить их качество и срок службы. Эндопротезы, как правило, делают из титанового сплава. Титан биосовместим с тканями организма. Но есть один момент – из всех металлов он самый мягкий, а в некоторых позициях эндопротеза данное его свойство нежелательно. Все дело в узле трения. Необходимо было создать такую технологию, чтобы превратить металл из мягкого в твердый. Специалисты МАТИ смогли этого добиться, разработав уникальную технологию обработки титановых сплавов – термоводородную обработку, – аналогов которой нет в мире. Это позволило в 4 раза увеличить срок службы эндопротезов – с 10 до 40 лет. Мы уже установили 1000 таких протезов пациентам. В настоящее время разработанные нами эндопротезы тазобедренного сустава используются в российских клиниках, а также и в ряде стран СНГ. Совместно с «ЭНДпро» мы создали первый наш российский эндопротез нового поколения для коленно-

травматология



Актуальное интервью

го сустава. Сейчас отечественный комплект элементов титановых и кобальт-хром-молибденовых эндопротезов коленного сустава с набором инструментов для их установки выпускает МАТИ. Конструкция эндопротезов предусматривает взаимозаменяемость многих компонентов и универсальность с использованием инструментов. Мы установили свыше 500 таких протезов нашим больным.

– Под Вашим руководством создан эндокорректор позвоночника для лечения сколиозов у детей. В чем его уникальность?

– В России в целом и в Москве в частности очень много детей и подростков с деформацией позвоночника. Процесс акселерации известен – скелет растет быстрее мышечной массы. Дети много времени проводят за уроками, компьютером, все меньше занимаются спортом. Нарушается осанка, что ведет к деформации позвоночника и развитию сколиоза. На кафедре мы очень много думали о том, как наиболее эффективно лечить сколиоз. Существовавшие на тот момент в мире эндокорректоры исправляли деформацию, но задерживали рост позвоночника, что приводило к диспропорциональному развитию тела – конечности у ребенка вырастали большие, а туловище оставалось маленьким. Будучи в Красноярске, я познакомился с профессором Александром Андреевичем Лака и с методикой, которую он применял для лечения сколиозов у подростков в отделении клиники. Они разработали эндокорректор, способный расти вместе с позвоночником. Я пригласил профессора работать к нам на кафедру. Мы здесь усовершенствовали эндокорректор, который не препятствует росту скелета. В этом его уникальность, аналогов в мире нет. С данным изделием знакомы российские коллеги, оно демонстрировалось в Германии,

во Франции, сейчас его изучают в двух лондонских университетах, выразивших большое желание сотрудничать с нами в этом вопросе. Сейчас по этому направлению у нас очень результативно работает один из самых молодых профессоров кафедры Мухамад Тадмеханович Сампиев. К слову сказать, у нас из 14 преподавателей кафедры 11 – доктора наук.

– Вы также уделяете много внимания хирургии заболеваний и повреждений позвоночника.

– Исследованиями в области малоинвазивного переднего внебрюшинного доступа к телам позвонков занимается доктор медицинских наук Владимир Валентинович Доценко. Я с ним познакомился в Рязани, когда присутствовал на защите его кандидатской диссертации. Он тогда уже выполнял операции на позвоночнике с передним доступом, то есть через живот, и с минимальным разрезом, что мне очень понравилось. Обычно такие операции выполняются с заднего доступа, и порой, прежде чем добраться до опухоли, разрушаются здоровая костная ткань, связки. Операция с переднего доступа менее травматична. Более того, Владимир Валентинович разработал и инструменты для проведения операции – фиксаторы, пластины. Я пригласил его работать на нашу кафедру. Результаты исследований легли в основу нового направления в хирургии спондилолистезов и рецидивов межпозвоноковых грыж. Некоторое время спустя Доценко уже оперировал повторных больных в Германии, Франции, Англии, объездил весь арабский мир. В Судане даже построили госпиталь на берегу Нила, который называется «Госпиталь хирургии позвоночника и суставов имени Российского университета дружбы народов».

– Почему именно в Судане появился такой госпиталь?

– Случайно. Дело в том, что однажды наши арабские коллеги –

ординаторы и аспиранты – узнали, что в Москву прибыл спикер верхней палаты правительства Судана с выраженной нестабильностью позвоночника. Необходима была срочная операция. Пригласили на консультацию Владимира Валентиновича Доценко. Он предложил прооперировать его здесь. Мы его прооперировали, операция прошла успешно. Спустя месяц с тем же диагнозом к нам за помощью приехал министр внешних экономических связей страны. После операции он пригласил нас в Судан, где больных с заболеванием позвоночника колоссальное количество. Это определено генетически: суданцы – самая высокая нация в Африке, мышечный корсет развит недостаточно, у каждого третьего – патология позвоночника. Поэтому именно там построили такой госпиталь, куда наши врачи приезжают оперировать вахтовым методом. Доценко, начав оперировать в Судане, затем расширил географию – его стали приглашать в Ливан, Иорданию, Саудовскую Аравию, Египет. Следующее направление, которым мы занимаемся, – это остеосинтез, или лечение больных с травмами, переломами. Мы здесь не изобретаем фиксаторы, потому что они уже есть – над этим работают целые институты, мы лишь внедряем их продукцию у себя. Мы также разработали артроскопию – новый эндоскопический метод хирургии суставов. Ведут эти два направления профессор Андрей Вадимович Королев и Федор Леонидович Ласко. У них тоже много учеников и в России, и в других странах. Например, один из учеников сейчас является главным артроскопистом Сирии. Следующее направление – это хирургия стопы. Казалось бы, всеми забытый и брошенный раздел травматологии, но благодаря скрупулезным исследованиям Виктора Процко, Андрея Карданова и других наших выпускников разработан алгоритм применения различных оперативных методик



Актуальное интервью

в зависимости от степени патологии стопы. Они их не только на костной системе разработали, но и на мышечно-сухожильном аппарате.

– Вы представляете Россию в Международной организации травматологов и ортопедов SICOT. Что дает подобное сотрудничество?

– Во-первых, высокую информированность о новейших мировых разработках и исследованиях в нашей сфере деятельности, а также возможность поделиться российскими достижениями. С этой целью проводятся ежегодные съезды SICOT, в которых и мы участвуем. Во-вторых, это налаживание дружеских контактов, которые затем перерастают в научное сотрудничество. Например, в июне к нам приезжают на стажировку представители из университета г. Росток (Германия), в то же время наши специалисты отправляются на стажировку в университет Ростока. Подобные договоры о взаимном сотрудничестве заключены с университетом г. Бордо (Франция) и учебными заведениями других стран.

– Вы проходили стажировку во многих ведущих клиниках Европы. Что на Вас произвело наибольшее впечатление?

– Организация рабочего процесса врача. У него нет никаких проблем, он ни в чем не испытывает нужды, а только оперирует, успевая сделать 5–6 операций в день. У нас же 1–2 проведенные в день операции – это уже подвиг, потому что то эндопротезы, то инструменты не подвезли, то расходных материалов нет. Любой заведующий отделением 60% времени тратит на решение оргвопросов, которыми он не должен заниматься, и лишь 40% – на пациентов.

– Между тем смертность от различных травм занимает третье место среди всех причин смерти

в нашей стране. Именно вашей службе приходится в первую очередь спасать людей, пострадавших в результате терактов, других чрезвычайных ситуаций.

– Чем, помимо смертей, оборачиваются подобные чрезвычайные ситуации? Значительным количеством раненых, которым необходима экстренная хирургическая помощь. Пострадавшим при взрывах чаще всего требуется оперативное вмешательство по поводу травм верхних и нижних конечностей. Когда наступает беда, мы,

скового возраста травматологического профиля. Они должны быть прооперированы в так называемый «золотой день» – в первые сутки. Согласно данным исследования, проведенного специалистами Института травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена совместно с самарскими коллегами, 80% пожилых пациентов с переломом шейки бедра, которым не была своевременно проведена операция, умерли от обострений хронических заболеваний в течение года, а у па-



врачи, стараемся оказать необходимую помощь, было бы чем, вот что главное. Сейчас деятельность Департамента здравоохранения Москвы нацелена на то, чтобы закупить все необходимое больницам для оказания полноценной медицинской помощи людям в случаях массового травматизма. Да и в целом экстренная хирургическая помощь при травмах требует существенного улучшения. Например, мы сейчас будем разрабатывать программу по оказанию экстренной помощи пожилым пациентам.

– Что это за программа и почему возникла в ней необходимость?

– Это программа оказания экстренной хирургической помощи пациентам пожилого и старече-

циентов преклонного возраста, которых удалось прооперировать в первый день их поступления в клинику, смертельный исход наступал только в 5% случаев. Так что, как видите, нам есть за что бороться. Я еще раз хочу подчеркнуть значимость своевременной экстренной помощи для спасения жизни больных и их дальнейшей успешной реабилитации. Экстренная травматология – это хирургия, когда срок лечения измеряется минутами и часами, а не сутками. Как видите, организационных проблем в системе травматолого-ортопедической службы Москвы много, но сейчас появились реальные возможности для их решения.

Беседовала С. Евстафьева

травматология



Применение ривароксабана в ортопедии (по результатам исследований RECORD)

Д. м. н., проф. Н.В. ЗАГОРОДНИЙ

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – частые осложнения в большой ортопедической хирургии [1, 4]. Продолжительная профилактика тромбоэмболии после эндопротезирования снижает частоту развития ВТЭ. Чтобы оптимизировать тромбопрофилактику в ортопедии, необходимо решить такие проблемы, как выбор эффективного и безопасного антикоагулянта с возможностью применять его достаточное количество времени, в том числе и после выписки пациента из стационара. На примере ривароксабана (Ксарелто, Bayer HealthCare) – прямого ингибитора фактора Ха для приема внутрь – показано, что антикоагулянтные препараты эффективны в профилактике опасных тромботических осложнений у ортопедических пациентов.

Тромбоз глубоких вен развивается, как правило, в венах голени. В 10–20% случаев тромбы нарастают по направлению к проксимальным отделам, и в 1–5% возникает летальная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [16]. По данным клиники травматологии, ортопедии и ВПХ РГМУ, ТЭЛА явилась непосредственной причиной смерти каждого четвертого умершего больного с повреждением опорно-двигательного аппарата [1]. Своевременно проведенная тромбопрофилактика позволяет снизить риск тромботических осложнений в несколько раз. Среди препаратов для тромбопрофилактики в согласованных руководствах рекомендуются низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярные гепарины

(НМГ), фондапаринукс и антагонисты витамина К [9, 14, 18]. Каждый из этих препаратов имеет ограничения в использовании. Так, гепарины и фондапаринукс, которые эффективно сокращают количество случаев тромбоэмболии, вводятся подкожно, и стоимость лечения окупается, только если сами пациенты или ухаживающие за ними лица могут делать инъекции на дому.

Антагонисты витамина К (например, варфарин) могут взаимодействовать с различными продуктами питания и лекарственными препаратами. Их применение требует постоянного наблюдения, мониторинга коагулограммы и потому отличается большой сложностью [22, 19].

С другой стороны, продолжительная профилактика тромбоэмболии после эндопротезирования снижает

частоту развития ВТЭ, однако она нечасто проводится вне стационара. Так, по данным большого регистра, менее чем у 50% пациентов профилактика проводилась в течение 28 дней [21].

Клиническая значимость длительной профилактики нередко воспринимается врачами скептически, их в большей степени беспокоит потенциальный риск побочных эффектов, в частности, кровотечений [17]. В этой связи для того чтобы оптимизировать тромбопрофилактику в ортопедии, необходимо решить такие проблемы, как выбор эффективного и безопасного антикоагулянта с возможностью применять его достаточное количество времени, в том числе и после выписки пациента из стационара.

Такой «идеальный» антикоагулянтный препарат должен обладать следующими характеристиками: это пероральная форма применения, отсутствие значимых лекарственных и пищевых взаимодействий, широкое терапевтическое окно, низкий риск кровотечений и отсутствие необходимости в постоянном контроле показателей крови, преимущественное воздействие на один фактор свертываемости крови [5]. В настоящее время разрабатываются несколько антикоагулянтов, направленных на подавление отдельных факторов свертывания, включая тромбин и активированный фактор X (фактор Ха).

Ривароксабан (Ксарелто, Bayer HealthCare) – первый в группе прямой ингибитор фактора Ха для при-



ема внутрь. В исследованиях *in vitro* установлено, что он является мощным конкурентным ингибитором фактора Ха с K_i 0,4 нмоль/л. Препарат высокоселективен к фактору Ха и обладает ингибирующим эффектом, более чем в 10 000 раз превосходящим таковой у соответствующих сериновых протеаз. По данным исследований *in vivo*, у животных с установленной ВТЭ ривароксабан ингибирует активность фактора Ха при его применении в дозах, которые не увеличивают время кровотечения в значительной мере [15]. Препарат не влияет на агрегацию тромбоцитов и тромбоцитарный гемостаз.

В исследованиях II фазы установлены потенциальная безопасность и эффективность широкого диапазона доз ривароксабана для тромбопрофилактики после больших ортопедических операций [20, 3]. Эффективность и безопасность общих суточных доз ривароксабана от 5 до 20 мг после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава соответствовали аналогичным показателям эноксапарина. Последующее исследование показало, что ривароксабан достаточно эффективен и безопасен в дозе 10 мг 1 раз в сутки, поэтому такая доза и стала применяться в дальнейших исследованиях эффективности тромбопрофилактики [7]. Биодоступность ривароксабана при приеме внутрь составляет около 80%, а пик его концентрации в плазме достигается через 2,5–4 ч. В фармакокинетических исследованиях отмечена прямая линейная зависимость «доза – концентрация – эффект», также он не имеет значительной вариабельности в фармакокинетике в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности. Препарат не накапливается при приеме повторных доз, его можно применять независимо от приема пищи. Ривароксабан минимально взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном назначении. Он сохраняет эффективность при крайних значениях массы тела. Треть препарата выводится почками в неизменном виде, 2/3 мета-

болизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые в равных частях выводятся с желчью и почками.

Ривароксабан был изучен в исследованиях II фазы (серия исследований ODIXa) и послуживших основой для регистрации препарата исследованиях III фазы (серия исследований RECORD). В 4 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях RECORD (Regulation of Coagulation in Orthopaedic Surgery to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) была изучена эффективность ривароксабана в сравнении с эноксапарином, вводимым подкожно с целью тромбопрофилактики, у 12 500 пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Все исследования имели сходный дизайн (международные многоцентровые рандомизированные двойные слепые исследования), компаратор, критерии эффективности и безопасности [6].

Эноксапарин был выбран как «золотой стандарт» тромбопрофилактики, в том числе и в ортопедии. В исследованиях RECORD 1–3 эноксапарин применялся в «европейской» дозе 40 мг один раз в день (такая же дозировка зарегистрирована для применения в России). В исследовании RECORD 4 доза эноксапарина составляла 30 мг два раза в день в соответствии с американскими рекомендациями.

В качестве первичного критерия эффективности во всех исследованиях RECORD была выбрана венозная тромбоэмболия (сочетание бессимптомного тромбоза глубоких вен, подтвержденного данными венографии, нелетального симптомного ТГВ, нелетальной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смерти вследствие всех причин); вторичным критерием эффективности являлась тяжелая ВТЭ (комбинация проксимального ТГВ, ТЭЛА и смерти вследствие ВТЭ). Первичная точка безопасности была представлена как частота больших кровотечений, дополнительная – частота любых кровотечений.

В качестве обследования пациентам проводилась обязательная двусторонняя венография, а для верификации ТЭЛА проводились спиральная компьютерная томография, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия или ангиография легких.

Все исследования были проведены в соответствии с этическими положениями, изложенными в Хельсинкской декларации, и местным законодательством. Протоколы были одобрены экспертными советами каждого центра, от всех пациентов перед рандомизацией было получено письменное информированное согласие. Разработкой дизайна исследований и его контроля осуществлял специальный комитет.

Исследование RECORD 1

В исследование были включены взрослые пациенты обоего пола, которым предстояло плановое эндопротезирование тазобедренного сустава. Не включались пациенты с последовательным двусторонним эндопротезированием суставов, беременные и кормящие грудью, с активным кровотечением или высоким риском кровотечения, с противопоказаниями к назначению эноксапарина или состояниями, требовавшими коррекции дозы эноксапарина. К критериям исключения относились также состояния, препятствующие проведению двусторонней венографии, выраженные заболевания печени, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), сопутствующее применение ингибиторов протеаз для лечения ВИЧ, планируемая периодическая пневматическая компрессия или необходимость проведения антикоагулянтной терапии [8].

До хирургического вмешательства пациенты были разделены на две группы при помощи электронной блочной рандомизации. В одной группе был назначен ежедневный однократный прием ривароксабана в таблетках по 10 мг. Прием ривароксабана был начат через 6–8 ч после закрытия операционной раны. В другой группе эноксапарин натрия вводился однократ-



но в день подкожно в дозе 40 мг (Клексан/Ловенокс, Sanofi Aventis). Введение эноксапарина начинали за 12 ч до операции и вновь возобновляли через 6–8 ч после завершения хирургического вмешательства. В дальнейшем исследуемые препараты вводились каждые 24 ч (диапазон 22–26 ч) по вечерам в течение 35 дней (диапазон 31–39 дней) после операции (день операции определялся как день 1). Пациенты также получали плацебо в виде таблеток или инъекций.

Обязательная двусторонняя венография по методу Рабинова и Полина (Rabinov and Paulin technique) проводилась у всех пациентов на следующий день после приема последней дозы исследуемого препарата, то есть на 36-й день (диапазон 30–42 дня). После венографии пациенты не получали препараты в рамках исследования, однако дальнейшая профилактика тромбозов могла быть продолжена по усмотрению исследователя. Контрольный осмотр пациентов проводился с 30-го по 35-й день с момента получения последней дозы исследуемого препарата.

При рассмотрении на ТЭЛА проводились спиральная компьютерная томография, вентиляционно-перфузионная скintiграфия или ангиография легких; полученные снимки отправляли на рассмотрение в центральный оценочный комитет. В случае смерти пациента обязательным условием было проведение аутопсии.

Оценка всех показателей исследования была проведена центральным оценочным комитетом, члены которого не имели информации о распределении пациентов по группам. Основным показателем для оценки безопасности была частота серьезных кровотечений, начиная с момента приема первой дозы исследуемого препарата и до 2 суток после последней (период применения). Серьезным считалось кровотечение, приводящее к летальному исходу, кровоизлияние в жизненно важный орган, кровотечение, ведущее к повторной операции, кровотечение, требующее отмены терапии, клинически явное кровотечение, которое

вызывало снижение уровня гемоглобина минимум на 2 г/дл, или кровотечение, требующее переливания двух или более единиц крови либо эритроцитарной массы.

Другие показатели безопасности включали случаи любых кровотечений в период лечения, случаи малых кровотечений в период лечения, геморрагические раневые осложнения (совокупный показатель обширной раневой гематомы и кровотечения из операционной раны), любое кровотечение, начавшееся после приема первой пероральной дозы ривароксабана или плацебо и завершившееся не позднее 2 дней после приема последней дозы, побочные эффекты и случаи летального исхода.

В ходе исследования и последующего наблюдения определялись лабораторные параметры, включая активность ферментов печени, и сердечно-сосудистые осложнения. Сердечно-сосудистые осложнения, развившиеся не позднее 1 дня после прекращения приема исследуемого препарата, квалифицировались как случаи, произошедшие в период лечения.

В анализ безопасности были включены данные всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Пациентов включали в оценку случаев тяжелого ТГВ, если состояние проксимальных вен могло быть оценено при венографии, независимо от того, были ли доступны оценке дистальные вены. Основным анализ эффективности по принципу «не уступает» был проведен в популяции «по протоколу»; анализ по принципу «превосходит» – в модифицированной популяции в зависимости от назначенного лечения. Разница по частоте показателей в группах ривароксабана и эноксапарина была вычислена с использованием стратификации по странам, с помощью критерия Мантеля – Хэнзеля с доверительным интервалом (95%-ный ДИ). При оценке по принципу «не уступает» и по принципу «превосходит» был использован 95%-ный ДИ.

За период с февраля 2006 г. по март 2007 г. в исследование был набран 4591 пациент в 27 странах мира.

Из них 3029 пациентов составили популяцию «по протоколу» и 3153 были включены в модифицированную популяцию в зависимости от назначенного лечения. Причины исключения из различных анализов были сопоставимыми в обеих группах. Демографические и хирургические характеристики также были сравнимы в обеих группах. Средняя продолжительность профилактики составила 33,4 дня в группе ривароксабана и 33,7 дня в группе эноксапарина (группа оценки безопасности).

В исследовании RECORD 1 проводилась начальная оценка по принципу «не хуже», которая продемонстрировала, что эффективность ривароксабана не уступает таковой эноксапарина ($p < 0,001$) в популяции пациентов «по протоколу», затем уже проводилась оценка по принципу «превосходит» в модифицированной в зависимости от назначенного лечения популяции пациентов (то есть пациентам, которым произведено плановое вмешательство и получавшим лечение в рамках исследования, проведено адекватное обследование на предмет выявления ВТЭ).

При анализе частоты достижения первичной конечной точки эффективности установлено, что применение ривароксабана способствовало снижению относительного риска возникновения ВТЭ на 70% ($p < 0,001$) по сравнению с таковым при использовании эноксапарина (табл. 1). Еще большее снижение относительного риска отмечено при анализе вторичной конечной точки эффективности в отношении тяжелой ВТЭ – на 88% ($p < 0,001$).

Вторичная конечная точка в исследованиях RECORD предусматривала оценку снижения частоты развития симптомной ВТЭ. Наблюдаемая частота симптомной ВТЭ была схожей в группе ривароксабана и в группе эноксапарина (0,3% и 0,5% соответственно) (табл. 1).

Таким образом, данные исследования RECORD 1 демонстрируют более высокую эффективность терапии 10 мг ривароксабана внутрь в сравнении с 40 мг эноксапаринам подкожно в снижении риска общей



ВТЭ и тяжелой ВТЭ у взрослых пациентов, подвергающихся плановому эндопротезированию тазобедренного сустава.

При использовании ривароксабана и эноксапарина наблюдалось сопоставимое число побочных эффектов.

Более высокая эффективность ривароксабана не сопровождалась значимым увеличением частоты серьезных и других видов кровотечений. Случаи серьезных кровотечений наблюдались у 6 (0,3%) из 2209 пациентов в группе ривароксабана и у 2 (0,1%) из 2224 – в группе эноксапарина.

Частота повышения активности ферментов печени была сопоставимой в двух группах на протяжении 5-недельного периода применения препаратов.

Исследование RECORD 2

Целью исследования было оценить продленную тромбопрофилактику ривароксабаном в течение 31–39 дней в сравнении с краткосрочной профилактикой эноксапарином (10–14 дней) с последующим приемом плацебо у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава [11, 10].

Набор пациентов в данное международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование осуществлялся в период с февраля 2006 г. по апрель 2007 г. в 123 центрах в 21 стране мира. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 лет и старше, которым было назначено плановое эндопротезирование тазобедренного сустава. Критерии исключения были аналогичны используемым в исследовании RECORD 1.

До операции пациенты были случайным образом распределены в исследуемые группы путем блочной рандомизации. С помощью двойного слепого метода пациентам был назначен ежедневный однократный прием таблеток ривароксабана 10 мг внутрь или 40 мг эноксапарина натрия подкожно. Прием ривароксабана был начат через 6–8 ч после закрытия операционной раны и продолжался в течение

Таблица 1. Частота и снижение относительного риска при анализе первичной и вторичной конечных точек эффективности в рамках исследований RECORD*

Исследование/ конечная точка	Ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки	Эноксапарин	RRR	p
RECORD 1				
Первичная конечная точка эффективности	1,1% (18/1 595)	3,7% (58/1 558)	70%	< 0,001
Тяжелая ВТЭ	0,2% (4/1 686)	2,0% (33/1 678)	80%	< 0,001
Симптомная ВТЭ	0,3% (6/21 93)	0,5% (11/2206)		n.s.
RECORD 2	Пролонгированная профилактика (5 нед.)	Короткий курс профилактики (2 нед.)		
Первичная конечная точка эффективности	2,0% (17/864)	9,3% (81/869)	79%	< 0,0001
Тяжелая ВТЭ	0,6% (6/961)	5,1% (49/962)	88%	< 0,001
Симптомная ВТЭ	0,2% (3/1 21 2)	1,2% (15/1 207)	80%	0,009
RECORD 3				
Первичная конечная точка эффективности	9,6% (79/824)	18,9% (166/878)	49%	< 0,001
Тяжелая ВТЭ	1,0% (9/908)	2,6% (24/925)	61%	0,01
Симптомная ВТЭ	0,7% (8/1 201)	2,0% (24/1 21 7)	66%	0,008

* n.s. – недостоверно; RRR – снижение относительного риска при применении ривароксабана по сравнению с таковым при использовании эноксапарина.

31–39 дней; пациенты также получали инъекции плацебо в течение 10–14 дней, начиная за 12 ч до операции. Введение эноксапарина было начато за 12 ч до операции и вновь возобновлялось через 6–8 ч после завершения вмешательства, период лечения составил 10–14 дней; пациенты также получали таблетки плацебо в течение 31–39 дней, начало приема – через 6–8 ч после закрытия операционной раны.

День операции определялся как день 1. Обязательная двусторонняя венография проводилась у всех пациентов на следующий день после приема последней дозы исследуемого препарата, то есть на 32–40-й день. После венографии они не получали исследуемых препаратов, дальнейшая тромбопрофилактика проводилась по усмотрению врача-исследователя. Пациенты находились под наблюдением в течение 30–35 дней с момента приема последней дозы исследуемого препарата.

Статистический анализ проводился по тем же принципам, что и в исследовании RECORD 1.

Исследование RECORD 2 показало, что более длительная схема тромбо-

профилактики с использованием ривароксабана 10 мг внутрь оказалась значительно эффективнее короткого курса тромбопрофилактики с применением эноксапарина 40 мг подкожно и обеспечила снижение относительного риска возникновения ВТЭ на 79% – при анализе первичной конечной точки эффективности ($p < 0,001$). Еще большее снижение относительного риска ВТЭ наблюдалось при анализе вторичной конечной точки эффективности частоты тяжелой ВТЭ – 88% ($p < 0,001$).

Использование более длительной схемы профилактики на основе ривароксабана оказалось существенно эффективнее короткой схемы на основе эноксапарина в предотвращении симптомных осложнений (снижение относительного риска на 80%, $p = 0,009$). Результаты исследования свидетельствуют, что длительное применение антикоагулянтов может обеспечить клинически значимое снижение частоты возникновения симптомной ВТЭ у взрослых пациентов, подвергшихся плановому протезированию тазобедренного сустава.



Серьезное кровотечение было зарегистрировано у одного пациента из каждой группы. Геморрагические раневые осложнения, включавшие обширную раневую гематому и кровотечение из операционной раны, наблюдались у сходного числа пациентов в обеих группах.

Во время лечения послеоперационная частота повышения активности аланинаминотрансферазы в плазме более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы была низкой в обеих группах, показатели нормализовались к концу лечения. Данное повышение не было вызвано применяемыми антикоагулянтами, а обусловлено причинами, связанными с операцией (анестезия, антибактериальная терапия, сама операция и др.). Частота сердечно-сосудистых осложнений была низкой.

Исследование RECORD 3

Целью исследования было оценить эффективность ривароксабана по сравнению с эноксапарином для профилактики венозного тромбоза после эндопротезирования коленных суставов [12, 13].

В исследовании участвовали взрослые пациенты обоего пола, которым планировалось выполнить эндопротезирование коленного сустава. До операции пациенты были рандомизированы на группы, в одной из которых больные получали ривароксабан внутрь в дозе 10 мг 1 раз в сутки, в другой – эноксапарин натрий подкожно в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Лечение эноксапарином начинали за 12 ч до операции, следующую дозу препарата вводили через 6–8 ч после закрытия раны. Прием ривароксабана начинали через 6–8 ч после операции. Впоследствии исследуемый препарат больным давали каждые 24 ч.

День операции считался 1-м днем исследования. Прием исследуемых препаратов продолжали минимум до 10-го и максимум до 14-го дня. Между 11-м и 15-м днем больным обязательно выполняли двустороннюю венографию. После венографии лечение исследуемыми препаратами прекращали. После приема последней дозы препарата

пациентов наблюдали в течение 30–35 дней.

За период с февраля 2006 г. по ноябрь 2006 г. в 147 центрах в 19 странах для участия в исследовании были набраны 2556 больных. Причины исключения пациентов в группах лечения ривароксабаном и эноксапарином были одинаковы. Группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам, за исключением небольшого преобладания женщин в группе ривароксабана ($p = 0,03$). Средняя продолжительность лечения ривароксабаном составила 11,9 дня, эноксапарином – 12,5 дня.

Применение ривароксабана обеспечило снижение относительного риска возникновения ВТЭ, по данным анализа первичной конечной точки, по сравнению с таковым при использовании эноксапарина на 49% ($p < 0,001$), при анализе вторичной конечной точки эффективности в отношении частоты тяжелой ВТЭ снижение относительного риска составило 61% ($p = 0,01$).

Снижение относительного риска возникновения симптомной ВТЭ в исследовании RECORD 3 при применении ривароксабана по сравнению с эноксапарином составило 66% ($p = 0,008$). Частота выявления симптомной ВТЭ в период наблюдения была несколько больше при назначении ривароксабана, чем эноксапарина (соответственно 0,4 и 0,2%), хотя эти различия недостоверны ($p = 0,44$). В исследовании было впервые показано, что применение антикоагулянтов способствовало клинически значимому уменьшению частоты симптомной ВТЭ у взрослых пациентов, подвергшихся плановому протезированию коленного сустава.

Характеристики нежелательных явлений в процессе лечения ривароксабаном и эноксапарином были сопоставимыми. Между двумя группами не установлено клинически значимых различий по частоте кровотечений или другим показателям безопасности.

В 2011 г. был проведен систематический обзор эффективности ривароксабана по сравнению с эноксапарином для предупреждения

венозной тромбоэмболии после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава. Был произведен поиск отчетов по рандомизированным контролируемым исследованиям по сравнению ривароксабана и эноксапарина для профилактики тромбоэмболии после эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава в библиотеках Cochrane, Embase, PubMed, базе данных Ovid, китайских базах данных, в том числе VIP, CNKI, и CBM. Было проанализировано восемь рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 15246 пациентов. Было показано, что пероральный прием 10 мг ривароксабана был более эффективен, чем подкожное введение эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в день или 30 мг 2 раза в день, назначенного после эндопротезирования по предотвращению венозной тромбоэмболии ($p < 0,0001$, $RR = 0,38$ и $p = 0,05$, $RR = 0,77$ соответственно). Существенных различий между ривароксабаном и эноксапарином в количестве больших послеоперационных кровотечений не наблюдалось ($p = 0,45$, $RR = 1,31$ и $p = 0,34$, $RR = 1,61$ соответственно). В отношении других исходов ривароксабан был сопоставим с эноксапарином. Дополнительно было показано: пролонгированная профилактика ривароксабаном (более 30 дней) является более эффективной в предотвращении венозной тромбоэмболии, чем краткосрочная терапия эноксапарином (15 дней) (1,36% против 10,13%). Таким образом, ривароксабан показал превосходящую эффективность по сравнению с эноксапарином в крупных рандомизированных международных исследованиях при сопоставимом количестве кровотечений. Ривароксабан (Ксарелто) зарегистрирован в 100 странах, в России – в 2009 г. и уже начал с успехом применяться во многих российских клиниках. Дальнейшие изучение и применение препарата позволят предотвратить опасные тромботические осложнения у ортопедических пациентов. ☀

Первый* таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Ксарелто[®]
РИВАРОКСАБАН

Простая и удобная профилактика тромбозов

10 мг

Пероральный прием –
1 таблетка 1 раз в сутки

56%

Высокая эффективность: риск ТГВ/ТЭЛА
меньше по сравнению с эноксапарином¹

0.2%

Благоприятный профиль безопасности:
низкая частота кровотечений¹

!

Не требует лабораторного контроля
свертываемости крови²

Реклама

Более подробная информация на сайтах:
ThrombosisAdvisor.com и Xarelto.com

Торговое название: КСАРЕЛТО[®]. МНН: Ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическому оперативным вмешательствам на нижних конечностях. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения. Заболевания печени, протекающие с коагулопатией. Беременность и период лактации. Применение ривароксабана не изучалось у лиц младше 18 лет и при оперативных вмешательствах у пациентов по поводу перелома бедренной кости. Данные о применении ривароксабана при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин) отсутствуют. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при повышенном риске кровотечения (при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (обострение или недавно перенесенная), сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах); при наличии почечной недостаточности средней степени тяжести (клиренс креатинина между 49-30 мл/мин), и одновременном применении препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови; при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина между 29-15 мл/мин); не рекомендуется к применению при одновременном системном лечении противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ – сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 и Р-гликопротеина; в сочетании с препаратами, влияющими на гемостаз; пациентам с наследственной непереносимостью лактозы или галактозы, поскольку препарат содержит лактозу. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Часто: анемия, тошнота, повышение активности ГГТ; повышение активности трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: принимается внутрь по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Начальную дозу следует принять через 6-10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза. В случае пропуска дозы следует принять ривароксабан немедленно и на следующий день продолжить лечение по 1 таблетке в сутки, как и ранее. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛСР-009820/09. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Eriksson BJ, Kakkar AK, Turpie AG, et al. J Bone Joint Surg Br 2009; 91-B: 636-44. 2. Muek W, Eriksson BJ, Bauer K.A., et al. Clin Pharmacokinet. 2008; 47(3): 203-216.

ЗАО «БАЙЕР»

Фактический адрес: 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2; Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

Юридический адрес: 123022, Москва Б. Трехгорный пер., д. 1, стр. 1; Тел.: 8 (495) 234-20-00;

www.bayerhealthcare.ru

Bayer HealthCare

* РУ-ЛСР-009820/09-031209



¹ НИИ ревматологии
РАМН;

² ФГУ «Центральная
клиническая
больница
с поликлиникой»
УДП РФ, Москва

Фармакотерапия А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики ревматической лихорадки

Д. м. н. Б.С. БЕЛОВ¹, О.Л. БЕЛОВА²

Проблема острого тонзиллита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), по-прежнему сохраняет свою актуальность. В настоящей статье представлены данные, свидетельствующие о «возрождении» высоковирулентной БГСА-инфекции и увеличении частоты осложнений (острая ревматическая лихорадка, синдром токсического шока), обоснована необходимость рациональной антибактериальной терапии данной патологии. Препаратами выбора для лечения острых форм БГСА-тонзиллита являются пенициллины (амоксициллин, бензатин-пенициллин, феноксиметилпенициллин) и цефалоспорины I поколения (цефадроксил), а при непереносимости бета-лактамов – макролиды (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин). При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита, когда вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, достаточно высока, применяют ингибитор-защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) или цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил). Антибиотики-линкозамыны (линкомицин, клиндамицин) используют в терапии острого и хронического БГСА-тонзиллита как препараты резерва.

Острый тонзиллит (ангина)* характеризуется воспалением одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще – небных миндалин) и принадлежит к числу широко распространенных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллита является бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). Реже острый тонзиллит вызывают вирусы, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского – Плаута – Венсана), крайне редко – микоплазмы и хламидии [1].

БГСА передается воздушно-капельным путем. Вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте. Источниками инфекции являются больные и (реже) бессимптомные носители. Характерна высокая скорость

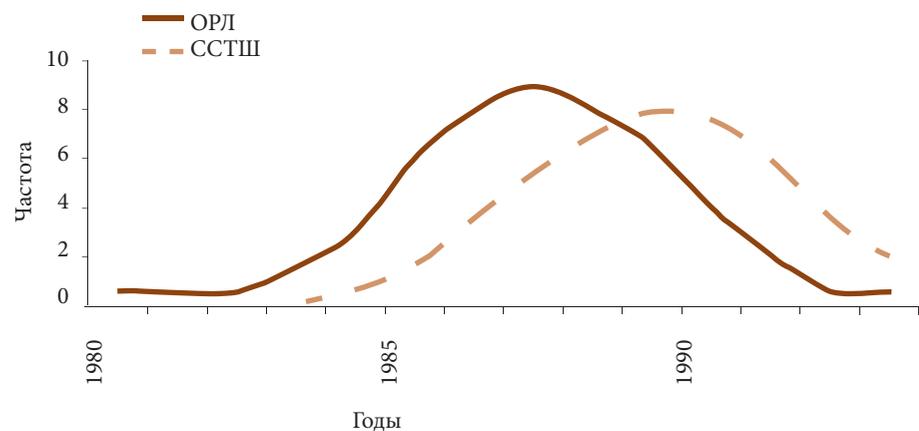
* В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит».



распространения инфекции, особенно в организованных коллективах. Поражаются преимущественно дети в возрасте 5–15 лет и лица молодого возраста. Точные данные официальной статистики по БГСА-инфекциям отсутствуют. Однако, как свидетельствуют результаты американских исследований, практически каждый ребенок, достигший 5-летнего возраста, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а в возрасте 13 лет количество эпизодов заболевания достигает трех [2]. При этом прямые и косвенные расходы, связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долл. США. При экстраполяции этих данных на все население США сумма указанных затрат колеблется от 224 млн до 539 млн долл. США ежегодно [3].

Вся имеющаяся на сегодня информация свидетельствует о том, что по крайней мере в ближайшие несколько десятилетий человечество не сможет избавиться от стрептококка этой группы. Более того, проведенный В.Д. Беляковым эпидемиологический анализ показал, что в конце XX века появилась и распространяется новая высоковирулентная агрессивная модификация БГСА-инфекции, которая, судя по ее биологическим характеристикам, способна проявить такую же мощь, как и в начале XX века [4].

Данное предположение уже нашло свое подтверждение. В середине 1980-х гг. в США, стране с наиболее благоприятными медико-статистическими показателями, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ) среди детей и молодых людей. Причем в большинстве случаев заболевали дети из семей, годовой доход которых превышал средний по стране (то есть у них было отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве



ОРЛ – острая ревматическая лихорадка.
ССТШ – синдром стрептококкового токсического шока.

Рис. 1. Частота ОРЛ и синдрома стрептококкового токсического шока в США

случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опозданием. Среди наиболее вероятных причин этой вспышки заболевания далеко не последнюю роль сыграл и так называемый врачебный фактор. Как оказалось, многие молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали о профилактическом значении пенициллина и часто вообще не имели представления о том, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 1980-х – начале 1990-х гг. из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (strepto-coccal toxic shock-like syndrome) по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служили кожа и мягкие ткани, в 10–20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки. Более того,

при анализе инвазивных БГСА-инфекций в США в 1985–1992 гг. установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза были очень схожими как по времени, так и по амплитуде (рис. 1) [5].

На сегодняшний день истинные причины «возрождения» высоковирулентной БГСА-инфекции остаются полностью не раскрытыми. В связи с этим точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

Клиническая картина БГСА-тонзиллита хорошо известна и представлена в ряде публикаций, доступных для российских врачей [6–8]. В рамках этой статьи хотелось бы еще раз подчеркнуть, что диагноз БГСА-тонзиллита



Таблица 1. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита*

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^\circ$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст	
Моложе 15 лет	1
15–45 лет	0
Старше 45 лет	-1

Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования:

- 0–1 балл – АБТ не показана;
- 2 балла – АБТ по усмотрению врача;
- 3–5 баллов – АБТ.

* Адаптировано по [9].

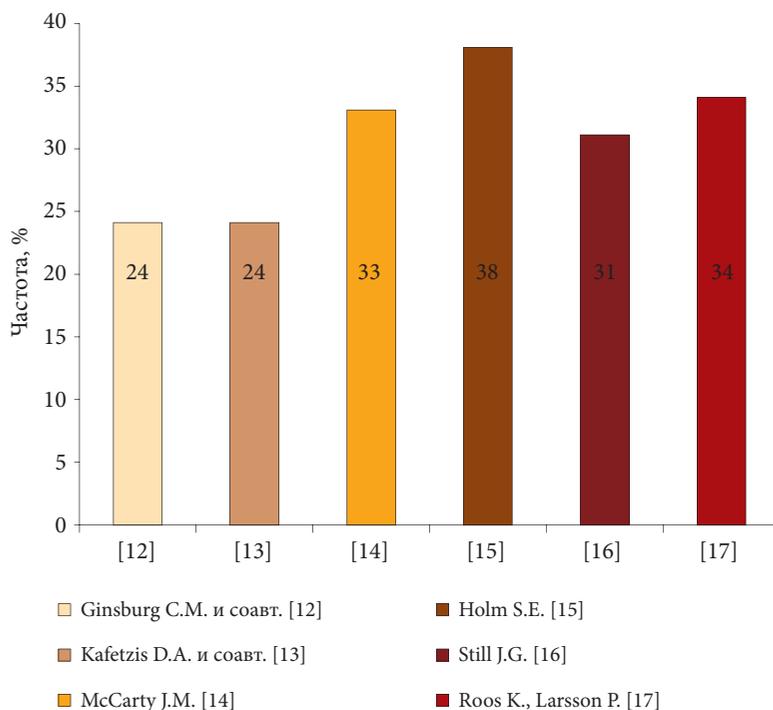


Рис. 2. Частота неудач применения пенициллина при БГСА-инфекциях глотки в клинических исследованиях

должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако культуральный метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, а современные экспресс-тесты, несмотря на их высокую специфичность, отличаются сравнительно низкой чувствительностью, то есть отрицательный результат диагностики не исключает стрептококковую этиологию заболевания. В настоящее время канадскими авторами [9] разработан и апробирован на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 1).

Учитывая возможность спонтанного купирования клинической симптоматики БГСА-тонзиллита и выздоровления без каких-либо осложнений, некоторые врачи при курации таких больных совершенно необоснованно отдают предпочтение местному лечению (полоскание, ингаляции и т.д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития весьма серьезных последствий. На сегодняшний день истинные причины упомянутого «возрождения» высоковирулентной БГСА-инфекции остаются полностью не раскрытыми. В связи с этим точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

К одной из первых публикаций об успешном применении пени-



циллина G (бензилпенициллина) при БГСА-инфекции относится датированная 1948 г. работа из Дании [10]. Однако истинная значимость пенициллина была установлена несколькими годами позже в исследованиях, выполненных с привлечением солдат-новобранцев одной из баз ВВС США в штате Вайоминг. При этом частота развития ОРЛ среди лиц, пролеченных по поводу ангины депо-формой пенициллина G, была в 23 (!) раза меньше по сравнению с группой, не получившей лечение [11].

В конце 1950-х гг. в клиническую практику была внедрена кислотоустойчивая лекарственная форма препарата (пенициллин V, феноксиметилпенициллин), что позволило проводить успешную терапию БГСА-инфекций глотки путем перорального приема антибиотика. В дальнейшем эффективность и безопасность пенициллинов были подтверждены в многочисленных клинических исследованиях с включением большого количества пациентов (детей и взрослых).

Несмотря на то, что БГСА по-прежнему сохраняет чувствительность к бета-лактамам антибиотикам, в последние годы отмечаются определенные проблемы в терапии тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота случаев неэффективности пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже достигает 38% (рис. 2). В качестве возможных причин этого явления называются следующие.

1. *Низкая комплаентность больных.* Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезает лихорадка и боль в горле, а к концу 6-х суток клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллино-

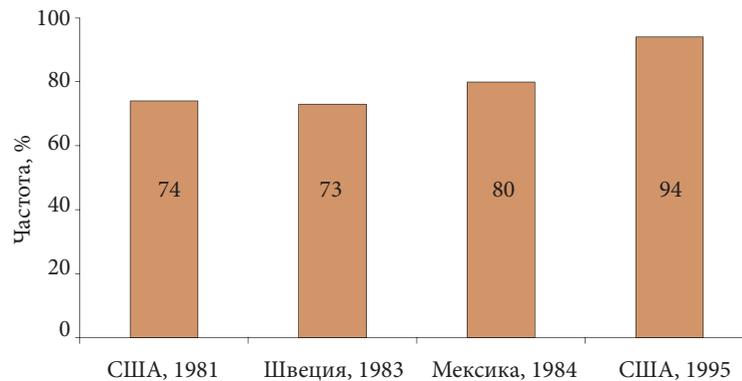


Рис. 3. Частота выделения микробов ко-патогенов, продуцирующих бета-лактамазы, при хроническом тонзиллите

терапии на 9-е сутки продолжали прием препарата всего лишь 8% больных [18]. Более того, анализ причин упомянутой вспышки ОРЛ в США позволил выявить, что в 10–15% случаев пациенты не соблюдали сроки лечения пенициллином предшествовавшей заболеванию БГСА-инфекции глотки.

2. *Гидролиз пенициллина специфическими ферментами бета-лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами ко-патогенами (S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите.* Известно, что у здоровых лиц миндалины в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей около 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков (особенно пенициллина) состав оральной флоры претерпевает изменения, выражающиеся в увеличении числа штаммов бактерий, способных продуцировать бета-лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX века частота выявляемости ко-патогенов, продуцирующих бета-лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94% (рис. 3) [19].

3. *Реинфицирование БГСА.* Риск реинфекции особенно велик в

закрытых и полужакрытых коллективах (детские сады, школы, училища, дневные стационары и т.д.). Сообщают, что реинфекция может развиваться при контакте как с инфицированным лицом, так и с контаминированными предметами. Среди 104 детей, получивших 10-дневный курс пенициллина по поводу БГСА-тонзиллита, А-стрептококки были выделены повторно на съемных ортодонтических при-

Частота случаев неэффективности пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже достигает 38%. Одна из возможных причин этого явления — гидролиз пенициллина специфическими ферментами бета-лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами ко-патогенами, присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите.

способлениях (19% случаев) и на зубных щетках (11% случаев). Авторы делают вывод о том, что упомянутые предметы, вероятно, могут быть источником реинфекции у некоторых больных [20].



Таблица 2. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
<i>Пенициллины</i>			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	однократно
феноксиметилпенициллин ¹⁾	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
<i>Цефалоспорины</i>			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков			
<i>Макролиды</i>			
спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г (1) ²⁾ или 0,5 г в 1 прием ³⁾	12 мг/кг (1) ^{2),4)}	5
рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
klarитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
эритромицин ⁵⁾	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамовых антибиотиков			
<i>Линкозамиды</i>			
линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

Примечания.

¹⁾ Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии.

²⁾ Схемы одобрены FDA.

³⁾ Схема одобрена Фармкомитетом РФ.

⁴⁾ Согласно последним данным [38, 39], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

⁵⁾ Для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

4. *Нарушение колонизационной резистентности.* Альфа-стрептококки, являющиеся представителями сапрофитной микрофлоры глотки, защищают последнюю от колонизации БГСА. Показано, что после курса антибиотикотерапии у больных, ротоглотку которых колонизировали альфа-стрептококками (в виде орального спрея), отмечалась более низкая частота рецидивов БГСА-тонзиллита, чем в контрольной группе (2 и 23% соответственно) [21]. Следовательно, бактерицидное действие пеницилина на альфа-гемолитические стрептококки может нарушить этот протективный механизм.

5. *Носительство БГСА.* Растущее число неудач пенициллино-терапии может быть отражением увеличения в популяции численности носителей БГСА – лиц, у которых ротоглотка колонизирована А-стрептококками, но клинические симптомы инфекции отсутствуют. По данным мета-анализа, частота асимптомного БГСА-носительства среди детей колебалась от 3 до 26%, составляя в среднем 12% [22].

6. *Феномен интернализации.* В ряде исследований показано, что БГСА, являющиеся по сути внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболоч-

ки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия бета-лактамовых антибиотиков [23, 24].

Как видно из таблицы 2, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь более высокой биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 80% соответственно).

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным в связи с неудовлетворительными фармакокинетическими характеристиками препарата, в первую очередь с низкой биодоступностью.

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у больных младшей возрастной группы, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, которая обеспечивается благодаря контролю со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в



организованных коллективах;
■ невозможность перорального приема препарата.

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях.

При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин), которые по противострептококковой активности сопоставимы с пенициллином. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса – в настоящее время значительно сократилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Следует отметить, что в конце XX века из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о возрастании уровня резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. В настоящее время приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко, в отдельных европейских регионах она превышает 40% (рис. 4) [25–32]. Основные механизмы устойчивости (метилирование и активное выведение) представлены примерно в равной степени. На примере Финляндии было показано, что эта резистентность является управляемым процессом (рис. 5)

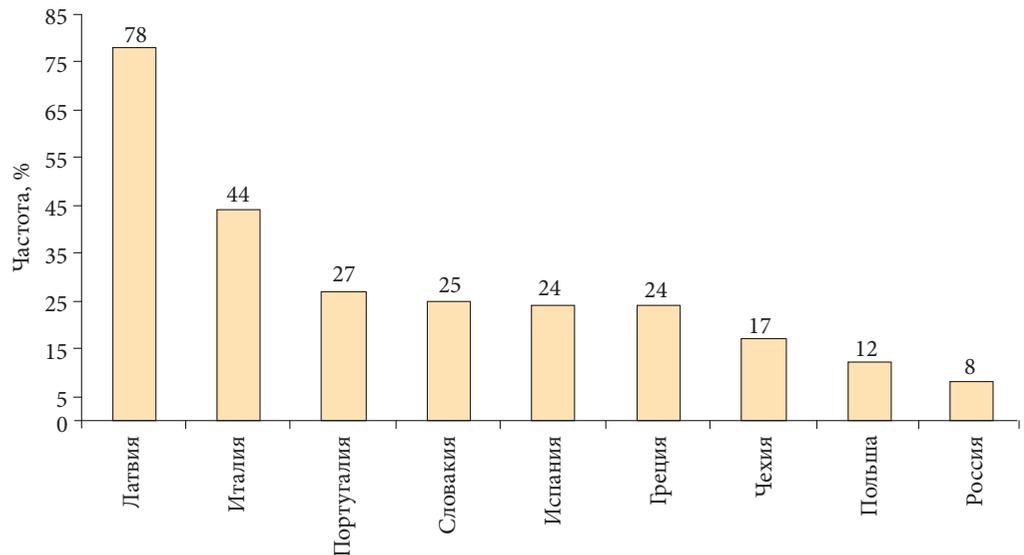


Рис. 4. Резистентность БГСА к макролидам в европейских странах

[33]. После того, как устойчивость БГСА к макролидам в этой стране достигла 19%, органы здравоохранения предприняли ряд административных мер и провели широкую разъяснительную кампанию среди населения. Это привело к двукратному снижению потребления макролидов и, как следствие, двукратному снижению частоты штаммов БГСА, устойчивых к упомянутым антибиотикам. В России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8 (Центральный регион) до 14% (Урал) [32].

В литературе имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина [34], цефуросима [35],

цефиксима [36] и других антибиотиков при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых. Однако результаты этих исследований еще не получили официального признания со стороны контролирующих организаций и, по мнению экспертов, должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только в слу-

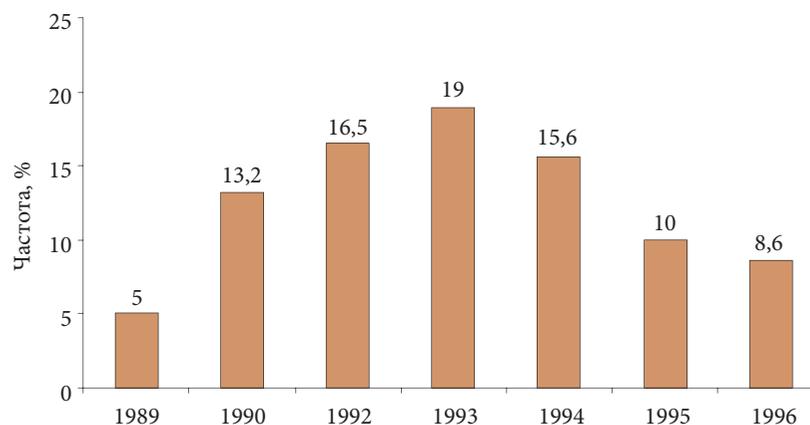


Рис. 5. Динамика резистентности БГСА к эритромицину в Финляндии



Таблица 3. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/ клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

чае непереносимости как бета-лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении оральных пенициллинов чувствительность к ним зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости,

(-ов) сердца или его (их) реконструкцию с применением протезного материала. Именно поэтому у данной категории больных линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуроксим аксетил), а при непереносимости бета-лактамов антибиотиков – линкозамидами (табл. 3). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда в случаях неэффективной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной же схемы, обеспечивающей 100-процентную элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола

(бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано в связи с высоким уровнем резистентности и, следовательно, низкими показателями эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обосновано по причине низкой исходной противострептококковой активности этих препаратов.

Появление в последние годы новых антибактериальных средств позволило существенно расширить возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, однако это не решило данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Недавно были опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступают в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит [37]. Данные результаты вселяют определенный оптимизм, но при этом возникает как минимум один вопрос: не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы пациента к первичной или повторной атаке ОРЛ? Ответ, по всей вероятности, должен быть получен в дальнейших крупномасштабных проспективных исследованиях. ☺

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат).

существенно снижается. Среди пациентов, ротоглотка которых колонизирована резистентными к пенициллину альфа-стрептококками, – немалое количество больных (в том числе оперированных по поводу ревматических пороков сердца), перенесших протезирование клапана

Амоксиклав®

амоксциллин + клавулановая кислота

Антибиотик с большой буквы!

Амоксициллин/клавулановая кислота – «Золотой стандарт» эмпирической терапии амбулаторных инфекций^{1,3}

Антибиотик с высоким профилем безопасности для пациентов любого возраста и беременных женщин^{3*}

Абсолютный лидер среди аналогов по количеству лекарственных форм для любых клинических ситуаций²

1. Гучев И.А., Мелехина Е.В. Антибиотики и химиотерапия, 2009, № 7-8, с. 56-57. 2. Данные IMS, H1 2010. 3. Страчунский Л.С. и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, 2007.

* Амоксиклав® таблетки покрытые оболочкой и Амоксиклав Квиктаб разрешены к применению у детей старше 12 лет (или с массой тела более 40 кг) согласно инструкции по применению.

Рег. номера П №012124/01, П №012124/02, П №012124/03, ЛСР-005243/08

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09



125 лет в России
SANDOZ
a Novartis company



ГОУ ВПО
Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных
болезней ФППОВ

Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность

Д. м. н. проф. О.В. ВОРОБЬЕВА

На протяжении многих десятилетий нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) устойчиво сохраняют лидирующее положение среди обезболивающих препаратов. ВОЗ рассматривает НПВП как препараты первой ступени «анальгетической лестницы» для лечения боли мягкой и средней степени выраженности и как дополнительные препараты (вторая-третья ступень «анальгетической лестницы») – для лечения персистирующей средней и тяжелой боли. На сегодняшний день существует более 20 различных по химической структуре субстанций – представителей класса НПВП. Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид) – уникальный противовоспалительный препарат, отличающийся по химической структуре от большинства НПВП, обладающих кислотными свойствами.

гастротоксичность препарата. Эта отличительная особенность нимесулида позволила рассматривать его как первый препарат нового класса НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Российские клиницисты хорошо знают нимесулид и широко применяют его на практике.

Анальгетический эффект нимесулида

Основные эффекты НПВП ассоциированы с блокадой циклооксигеназы – фермента, который превращает арахидоновую кислоту, обязательный компонент мембраны любой клетки, в предшественник простагландинов (ПГ). Идентифицированы две изоформы фермента. С изоформой ЦОГ-1 связано большинство физиологических процессов в организме, поэтому ее блокирование приводит к побочным эффектам. Напротив, анальгетический эффект НПВП в большой степени связан с ингибцией ЦОГ-2. ЦОГ-зависимый анальгетический эффект реализуется на периферическом уровне, за счет блокады синтеза простагландинов, которые активируют болевые рецепторы. Центральный механизм менее значим, но также связан с угнетением синтеза

Нимесулид – исторические аспекты

Препарат был разработан компанией Helsinn Healthcare в 1980 г. Нимесулид введен в клиническую практику с 1985 г. и в настоящее время зарегистрирован более чем в 50 странах. Ключевым механизмом действия НПВП является ингибирование фермента

циклооксигеназы (ЦОГ). После открытия двух изоформ фермента – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – оказалось, что нимесулид обладает селективностью в отношении ЦОГ-2. В 1994 г. окончательно была доказана селективность нимесулида в отношении преимущественного ингибирования ЦОГ-2 при значительно меньшем влиянии на ЦОГ-1, что обеспечивает низкую



ПГ, которые образуются в ЦНС и способствуют усилению болевого сигнала. Обсуждаются дополнительные механизмы анальгетической активности НПВП, не связанные с ингибированием ЦОГ: подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибирование активации фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, опиоподобные эффекты. Конечно, нельзя преувеличивать роль ЦОГ-независимого анальгетического действия в реализации клинических эффектов НПВП. Научные исследования показывают, что ЦОГ-независимый анальгетический эффект – скорее особенность всего класса, а не отдельных его представителей. Нет никаких оснований считать, что селективность НПВП приводит к утрате ЦОГ-независимого анальгетического эффекта. Умеренная селективность нимесулида может являться преимуществом по сравнению с высокой селективностью новых препаратов. Есть некоторые доказательства, что нимесулид ингибирует ЦОГ-1 именно в очаге повреждения и воспаления, что при отсутствии влияния на ЦОГ-1 в желудке и почках может являться дополнительным терапевтическим преимуществом [1]. Согласно сравнительным исследованиям, нимесулид превосходит или как минимум столь же эффективен, как и классические НПВП, в купировании большинства болевых синдромов, включая скелетномышечные боли в спине, миофасциальные болевые синдромы, ревматоидный артрит, остеоартроз, послеоперационные боли, дисменорею, зубную боль, а также воспалительных процессов. Вероятно, мощное анальгетическое действие нимесулида частично обусловлено дополнительными ЦОГ-независимыми эффектами. Например, нимесулид влияет на продукцию/действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что может усилить противовоспалительный и аналь-

гетический эффект и потенциально редуцировать вероятность гастроинтестинальной язвенности [2].

Уникальным свойством, выделяющим нимесулид из всех НПВП, является его ингибирующее влияние на цитокины. В частности, показано, что нимесулид ингибирует фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), который участвует в поддержании гипералгезии. Дополнительным преимуществом нимесулида является быстрое развитие анальгетического действия [3].

ЦОГ-2 ингибиторы в отличие от классических НПВП не оказывают отрицательного влияния на хрящевую ткань. Кроме того, нимесулид ингибирует синтез интерлейкина 1-бета, апоптоз хондроцитов, подавляет активность металлопротеаз, что свидетельствует об антиоксидантных свойствах препарата. Эти дополнительные механизмы действия нимесулида обуславливают его высокое протективное действие в отношении хрящевой ткани, что особенно важно для больных остеоартрозом и при поражении суставного аппарата позвоночника.

Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида с его фармакокинетикой

При приеме внутрь нимесулид быстро и практически полностью абсорбируется, причем этот процесс не зависит от приема пищи. Доказано, что фармакокинетика препарата не зависит от пола и возраста больного. Нимесулид обладает коротким периодом полужизни в плазме человека. Это может быть одним из факторов, определяющих гастроинтестинальную безопасность и низкую почечную токсичность препарата. Период полувыведения для нимесулида и его основного метаболита составляет от 2 до 5 часов. Именно благодаря этой фармакокинетической характеристике нимесулид не аккумулируется в организме пожилых пациентов с субклиническим снижением

почечной функции и/или концентрации альбуминов плазмы. Пожилые пациенты и пациенты с умеренным нарушением почечной функции (группа, находящаяся в зоне риска в отношении терапии НПВП) демонстрируют клинически незначимое снижение клиренса нимесулида [4]. Нимесулид может применяться у больных с клиренсом креатинина от 30 до 80 мл/мин в стандартной дозе.

Гастроинтестинальная токсичность
Эндоскопические исследования демонстрируют, что нимесулид значительно менее гастротоксичен у здоровых лиц, чем naproxen [5]. Очевидное уменьшение раздражающего эффекта нимесулида на слизистую оболочку гастроинтестинального тракта коррелирует с ингибирующим действием на простагландины, продуцируемые слизистой гастроинтестинального тракта. Это подтверждает тот факт, что преиму-

Согласно сравнительным исследованиям, нимесулид превосходит или как минимум столь же эффективен, как и классические НПВП, в купировании большинства болевых синдромов, включая скелетномышечные боли в спине, миофасциальные болевые синдромы, ревматоидный артрит, остеоартроз, послеоперационные боли, дисменорею, зубную боль, а также воспалительных процессов.

ущественное блокирование НПВП ЦОГ-2 защищает слизистую желудочно-кишечного тракта от повреждения через ингибирование продукции простагландинов. Преимущества ЦОГ-2 селективных препаратов заключаются не только в сохранении эффектов



ЦОГ-1, но и в том, что ЦОГ-2 селективные агенты обладают слабыми кислотными свойствами, соответственно они не аккумулируются в слизистой оболочке желудка и кишечника. Большин-

В общем профиле возникновения побочных эффектов, связанных с приемом НПВП, лидирующее положение занимают серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение и перфорация), которые встречаются в 10 раз чаще, чем гепатотоксичность.

ство традиционных НПВП по химической структуре представляют собой кислоты, которые повышают проницаемость тонкого кишечника. Это является дополнительным и не связанным с продукцией ПГ механизмом гастропатии [6]. Нимесулид обладает чрезвычайно слабыми кислотными свойствами. Таким образом, гастроинтестинальная безопасность нимесулида обеспечивается отсутствием ингибции ЦОГ-1 и химическими свойствами препарата. Кроме того, возможно, что ингибиторный эффект нимесулида на продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также на выброс гистамина из тучных клеток может обеспечивать дополнительную защиту против повреждения слизистой [5].

При кратковременном использовании (менее 10 дней) нимесулид не отличается по безопасности от плацебо и наиболее часто употребляемых в детской практике анальгетиков-антипиретиков (парацетамол, ибупрофен). Нимесулид не повышает риска гипотермии, гастроинтестинального кровотечения, эпигастральной боли, тошноты, диареи и транзиторного повышения трансаминаз по сравнению с плацебо.

Двойное слепое исследование с применением гастроуденальных эндоскопических методов показало, что у пациентов с симптомами диспепсии воздействие нимесулида в суточной дозе 100 мг или 200 мг на слизистую оболочку ЖКТ через 7 дней приема практически не отличается от плацебо [8]. В многочисленных клинических исследованиях при различных мышечно-скелетных заболеваниях было показано, что подавляющее большинство побочных реакций со стороны желудочно-кишечной системы являются транзиторными, слабо выражены, проявляются такими симптомами, как тошнота, эпигастральная боль, и слабо коррелируют с язвенно-эрозивным эффектом [5].

Можно констатировать, что нимесулид крайне редко вызывает тяжелые гастроинтестинальные осложнения, особенно у пожилых лиц.

Кардиоваскулярный риск

Особое внимание в настоящее время привлечено к потенциальному кардиоваскулярному риску, связанному с применением НПВП (особенно селективных препаратов). Сразу оговоримся, что НПВП-индуцированный

Может ли нарушение баланса между уровнем простагландинов и тромбоксанов объяснить все аспекты кардиоваскулярного риска? Конечно, нет. Эта гипотеза предполагает, что все ЦОГ-2 селективные агенты обладают одинаковым уровнем кардиоваскулярного риска (эффект класса), а традиционные НПВП не увеличивают риск атеротромботических событий. Однако данное теоретическое предположение не получило абсолютно никаких практических подтверждений. Напротив, в настоящее время получены убедительные клинические данные, свидетельствующие о том, что умеренное увеличение риска кардиоваскулярных осложнений является класс-специфическим эффектом НПВП, не связанным с селективностью к ЦОГ-2.

При применении терапевтических доз нимесулида преимущественно ингибируется лейкоцитарная ЦОГ-2 при незначительном влиянии на тромбоцитарную ЦОГ-1, что, по-видимому, объясняет результаты клинических наблюдений об отсутствии значительного эффекта нимесулида на систему гомеостаза [7]. Проведено несколько исследований, подтверждающих отсутствие ги-

Нимесулид крайне редко вызывает тяжелые гастроинтестинальные осложнения, особенно у пожилых лиц.

кардиоваскулярный риск имеет значение только для лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и по фатальным последствиям значительно ниже гастроинтестинального риска. Концепция кардиоваскулярного риска, связанного с применением селективных ингибиторов ЦОГ-2, утверждает, что эти препараты блокируют синтез васкулярных простагландинов, не нарушая при этом синтез тромбоксанов, поскольку не влияют на ЦОГ-1.

пертензивного эффекта при кратковременном приеме препарата в терапевтических дозах (200 мг/сут).

Взаимодействие нимесулида с другими препаратами

Нимесулид в суточной дозе 100–200 мг снижает эффект диуретиков, в частности, фуросемида. Взаимодействие с фуросемидом является наиболее неблагоприятным: совместный прием препаратов приводит к фуросемид-



индуцированному повышению плазменного уровня ренина, альдостерона, снижению собственно диуретического эффекта фуросемида. В этом отношении действие нимесулида аналогично действию других НПВП. В некоторых исследованиях было показано, что нимесулид может снижать концентрацию теофиллина в крови у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких, принимающих данный препарат. В то же время нимесулид не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина [5]. Нимесулид не взаимодействует с противодиабетическими лекарствами и не влияет на толерантность к глюкозе. В целом негативные взаимодействия нимесулида с другими препаратами встречаются реже, чем у традиционных НПВП [9]. Тем не менее с осторожностью следует назначать нимесулид лицам, принимающим антациды, метотрексат, противодиабетические препараты, вальпроаты, аспирин, варфарин.

Кожные реакции

В значительной степени гиперсенситивные реакции, в первую очередь кожные, связаны с блокадой ЦОГ-1. Следовательно, селективные ингибиторы ЦОГ-2, в том числе нимесулид, могут рассматриваться как альтернативные препараты у пациентов с гиперсенситивными реакциями на традиционные НПВП. Кроме того, нимесулид обладает дополнительными свойствами, обуславливающими его гипоаллергенность, в частности, нимесулид ингибирует фосфодиэстеразу IV, в результате чего уменьшается выброс гистамина из базофилов и тучных клеток. Антигистаминный эффект и отсутствие бронхоконстрикторного действия позволяют назначать нимесулид больным аспириновой бронхиальной астмой [1]. Крайне редко кожные реакции могут быть индуцированы нимесулидом. В большинстве случаев эта категория побочных эффектов возникает при совместном приеме нимесулида с амоксициллином

или другими антибиотиками, которые могут вызывать эритематозную сыпь.

Гепатотоксичность

Нарушение функции печени в значительно большей степени влияет на фармакокинетику нимесулида, чем патология почек. Так, при наличии заболевания печени период элиминации 4-гидроксиметаболита нимесулида из плазмы (период полужизни $T_{1/2}$) увеличивается в пять раз [1]. Метаболизм нимесулида в его активной форме 4-гидроксиметаболит осуществляется благодаря окислительным реакциям, опосредованным цитохромом P_{450} .

Гепатотоксичность является классическим побочным эффектом НПВП и включает повышение уровня трансаминаз, развитие острого гепатита, хронического активного гепатита, центростремительного некроза. Но в целом риск гепатопатий среди пациентов, принимающих НПВП, крайне низок. Подсчитано, что риск серьезных гастродуоденальных осложнений (кровотечение и перфорации) в 10 раз выше, чем гепатотоксичность.

В большинстве случаев повышение уровня печеночных ферментов возникает у пожилых пациентов и больных, имеющих в анамнезе нарушения со стороны печени. В целом частота НПВП-индуцированного повышения уровня печеночных ферментов составляет 1–24/100000. Первый всесторонний сравнительный анализ (включающий рандомизированные и постмаркетинговые клинические исследования) побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВП, показал, что нимесулид вызывает повышение печеночных ферментов не чаще или реже, чем традиционные НПВП [5]. Анализ спонтанных сообщений о случаях гепатотоксических реакций, зафиксированных в 2003 г., выполненный на основе базы данных по безопасности FDA (FDA/FOI) и Всемирной организации здравоохранения (WHO/

UMC), также свидетельствует, что профили гепатотоксической безопасности селективных и неселективных НПВП между собой не различаются [10]. Тем не менее пациентам, получающим НПВП, в том числе нимесулид, рекомендуется проводить лабораторное мониторирование уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ), особенно при хронических курсах лечения. Снижают дозировку или отменяют прием нимесулида в тех случаях, когда повышение уровня какого-либо из печеночных ферментов превышает верхнюю границу нормы в три или более раз. Нимесулид, как и другие НПВП, ассоциирован с редкими, непред-

Гепатотоксичность является классическим побочным эффектом НПВП и включает повышение уровня трансаминаз, острый гепатит, хронический активный гепатит, центростремительный некроз. Но в целом риск гепатопатий среди пациентов, принимающих НПВП, крайне низок.

сказуемыми, но весьма серьезными побочными печеночными реакциями. Предполагаемая частота составляет 1 случай на миллион пролеченных пациентов (что сравнимо с другими НПВП). Такие данные свидетельствуют скорее в пользу повреждения печени за счет метаболической идиосинкразии. Более того, опубликованные случаи тяжелых реакций относятся к длительному применению препарата (в среднем 2 месяца) у пожилых людей (средний возраст 62 года).

Тяжелая гепатотоксичность – один из самых неблагоприятных побочных эффектов нимесулида. Этой проблеме было посвящено ретроспективное когортное исследование, проведенное в 1997–2001 гг. в Италии, которое включало около



835 тыс. жителей [10]. На основании проведенного анализа авторы сделали вывод: вероятность развития гепатопатии среди пациентов, принимающих НПВП, небольшая, в частности, применение нимесулида сопряжено с незначительным увеличением риска данного осложнения; основным фактором развития гепатотоксичности является возраст пациента.

Эти выводы согласуются с данными проведенных ранее эпидемиологических исследований. Одно из самых широкомасштабных ис-

следований, связанных с приемом НПВП, лидирующее положение занимают серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение и перфорация), которые встречаются в 10 раз чаще, чем гепатотоксичность. Частота госпитализаций в связи с кровотечением и перфорацией среди пациентов, не принимающих НПВП, составляет около 100 случаев на 100 000 больных в год. Среди пациентов, принимающих НПВП, риск осложнений возрастает в 4 раза, что предполагает возникновение 400 осложнений на 100 000 пациентов в год, то есть возникновение около 300 дополнительных случаев осложнений на 100 000 пациентов в год.

анальгезирующая терапия НПВП является наиболее адекватным решением проблемы. Нимесулид – несомненно, эффективный НПВП для лечения остеоартрита и других неревматологических мышечно-скелетных заболеваний, острой и хронической боли. При выборе анальгетика решающая роль должна принадлежать оценке индивидуальных рисков конкретного пациента с учетом принимаемой им постоянной терапии. Необходимо также использовать все возможности рациональной мультимодальной анальгезии, позволяющей сократить сроки лечения и уменьшить дозировки анальгетиков.

Безусловно, в отношении ноцицептивной боли и, в частности, острой боли в спине анальгезирующая терапия НПВП является наиболее адекватным решением проблемы.

следований, выполненных к настоящему времени, основывается на изучении 2,1 млн назначений НПВП врачами общей практики в Великобритании [11]. Среди 23 больных с острым повреждением печени (1,1 на 100 000 назначений) 8 пациентов были госпитализированы в стационар (0,4 на 100 000). Исследование, проведенное в Испании, выявило наибольшее число возникновения гепатопатий (9,37 случаев на миллион выписанных упаковок препарата), связанных с применением нимесулида [12]. Высокая вариабельность частоты осложнений, возникающих при использовании других НПВП, была получена в ряде исследований.

Анализируемые эпидемиологические исследования не выявили случаев быстрого и злокачественного течения гепатитов. Это подчеркивает, что единичные случаи быстро протекающих форм гепатитов, связанных с приемом НПВП, скорее обусловлены сопутствующими состояниями.

Еще раз отметим, что в общем профиле возникновения побочных

Принципы индивидуального выбора НПВП

Назначению любого препарата предшествует тщательный анализ соотношения пользы/риска от применения препарата. Выгода от купирования боли эмоционально понятна каждому человеку. Боль значительно ухудшает качество жизни, и, кроме того, является независимым фактором риска смерти. Эпидемиологическое исследование Т. Sokka и Т. Pincus (2005) показало, что боль, превышающая по интенсивности 40 баллов (по 100-балльной визу-

Заключение

Профиль безопасности нимесулида характеризуется ограниченным спектром гастроинтестинальных побочных эффектов. Базируясь на доступных доказательствах, можно охарактеризовать нимесулид как эффективное и безопасное средство для лечения различных болевых синдромов, преимуществами которого являются быстрое анальгетическое действие и позитивный профиль переносимости. Оптимальная доза нимесулида – 100 или 200 мг дважды в день, именно в этом терапевтическом диапазоне

Оптимальная доза нимесулида – 100 или 200 мг дважды в день, именно в этом терапевтическом диапазоне препарат демонстрирует высокую эффективность и толерантность.

альной аналоговой шкале), является независимым от возраста, пола и наличия угрожающего жизни заболевания предиктором смерти в 5-летний период. Нет сомнений в необходимости проведения качественного обезболивания. Безусловно, в отношении ноцицептивной боли и, в частности, острой боли в спине

препарат демонстрирует высокую эффективность и толерантность. В то же время клиницисту необходимо знать, что следует избегать применения НПВП, в том числе нимесулида, у лиц, имеющих выявленное или предполагаемое заболевание печени, а также в сочетании с другими гепатотоксическими лекарствами. ☺

Найз®



**Нестероидный противовоспалительный
препарат нового поколения**
(селективный ингибитор ЦОГ-2)



упаковок препарата с 2002 года

Доверие, основанное на опыте



* **Данные продаж бренда Найз за период
1 квартал 2002 – 1 квартал 2009. Количество указано в упаковках.**

Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – Мониторинг розничных продаж ЛС в России



Российская ревматология: вчера, сегодня, завтра

С 25 по 29 апреля 2011 г. в Ярославле проходил II Всероссийский конгресс ревматологов с международным участием, организованный Министерством здравоохранения и социального развития РФ, Российской академией медицинских наук, Ассоциацией ревматологов России при поддержке генерального спонсора мероприятия компании «Мерк Шарп и Доум». Конгресс объединил ревматологов, терапевтов, педиатров и фармацевтов – словом, всех специалистов, чья профессиональная деятельность направлена на борьбу с ревматологическими заболеваниями.

Ярославль был выбран в качестве места проведения конгресса не случайно: Ярославскую государственную медицинскую академию и расположенный в Москве НИИ ревматологии РАМН связывают более 50 лет тесного сотрудничества, кроме того, Ярославская область может

проводя время поездки не только с пользой, но и с удовольствием. Научная программа была посвящена обсуждению современных подходов к этиопатогенетическому лечению системных заболеваний соединительной ткани. Что же касается практического направления ревматологии, то оно было представлено рядом мероприятий, посвященных клиническим проявлениям ревматологических заболеваний, а также вопросам диагностики этих болезней. Как известно, системные заболевания соединительной ткани, такие как склеродермия, спондилоартропатии или псориаз, отличаются разнообразием клинических проявлений, и на постановку точного диагноза даже у опытного специалиста порой уходит немало времени. Результаты применения зарубежных диагностических рекомендаций и разработки собственных российских методик диагностики ревматологических заболеваний также широко обсуждались в процессе работы ревматологического конгресса. Ключевым вопросом программы II Всероссийского конгресса ревматологов стала рациональная терапия ревматологических заболеваний. Терапия генно-инженерными

биологическими препаратами (ГИБП) вошла в арсенал российских (и мировых) ревматологов относительно недавно, а ставшее уже привычным использование нестероидных противовоспалительных средств по-прежнему вызывает ряд вопросов относительно проблем безопасности выбранной терапии и эффективности назначения тех или иных средств при различных заболеваниях соединительной ткани.

Разумеется, такое событие, как Всероссийский ревматологический конгресс, не могло пройти без упоминания имени человека, сыгравшего ключевую роль в становлении ревматологии в СССР, великого ученого и прекрасного организатора, благодаря которому ревматология в нашей стране стала отдельной полноправной клинической дисциплиной. Речь идет о выдающемся русском ревматологе Валентине Александровне Насоновой, чье имя звучало практически на каждом мероприятии II Всероссийского конгресса ревматологов. На церемонии торжественного открытия конгресса памяти выдающегося врача был посвящен доклад, зачитанный ведущим научным сотрудником лаборатории системных ревматических заболеваний НИИР РАМН, д. м. н. З.С. АЛЕКБЕРОВОЙ.

По словам З.С. Алекберовой, идеи Валентины Александровны составляют научный потенциал не только в Институте ревматологии, но и в региональных профильных учреждениях в разных уголках бывшего СССР. Упомянута была и работа, проделанная В.А. Насоновой в рамках борьбы с таким опаснейшим заболеванием соединительной ткани, как системная красная волчанка (СКВ). В 1967 г. В.А. Насоновой была защищена диссертация



Д. м. н.
З.С. Алекберова

гордиться одной из лучших в стране служб помощи ревматологическим больным. Наконец, не стоит забывать, что Ярославль является еще и красивым древним городом, а значит, по вечерам, после окончания многочисленных симпозиумов и заседаний делегаты конгресса могли любоваться памятниками старины,



II Всероссийский конгресс ревматологов России

ция «Системная красная волчанка: критерии диагностики и клинические варианты течения». Как великий ученый, В.А. Насонова опередила свое время: Американская ревматологическая ассоциация разработала и опубликовала свою версию диагностических критериев СКВ лишь спустя 5 лет после защиты диссертации В.А. Насоновой. Это не единственная работа Валентины Александровны, посвященная системной красной волчанке; на протяжении своей деятельности В.А. Насонова неоднократно возвращалась к этой проблеме. В частности, в 1972 г. вышла ее монография «Системная красная волчанка» – книга, в настоящее время ставшая библиографической редкостью.

Впрочем, ошибкой было бы думать, что область научных интересов В.А. Насоновой ограничивалась изучением СКВ и лечением данного заболевания при помощи глюкокортикостероидов. Валентина Александровна уделяла внимание различным болезням ревматологического профиля и методам их лечения. В.А. Насонова одной из первых отметила повышение риска развития гастропатий на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, которые являются неотъемлемой составляющей терапии воспалительных заболеваний.

В.А. Насонова была не только талантливейшим ученым, но и прекрасным организатором. Ее отличал собственный подход к организации научной работы: после возникновения какой-либо идеи формировалась рабочая группа, дальнейшая судьба которой зависела от итогов исследования. Так была создана группа по изучению подагры, безопасности противоревматических препаратов, а также многие другие, ставшие впоследствии лабораториями.

Валентину Александровну очень высоко ценили в международном профессиональном сообществе. В 1965 г. она стала экспертом ВОЗ, а

в период с 1979 по 1981 г. В.А. Насонова являлась президентом Европейской антиревматической лиги, став единственной женщиной-президентом за всю историю данной организации.

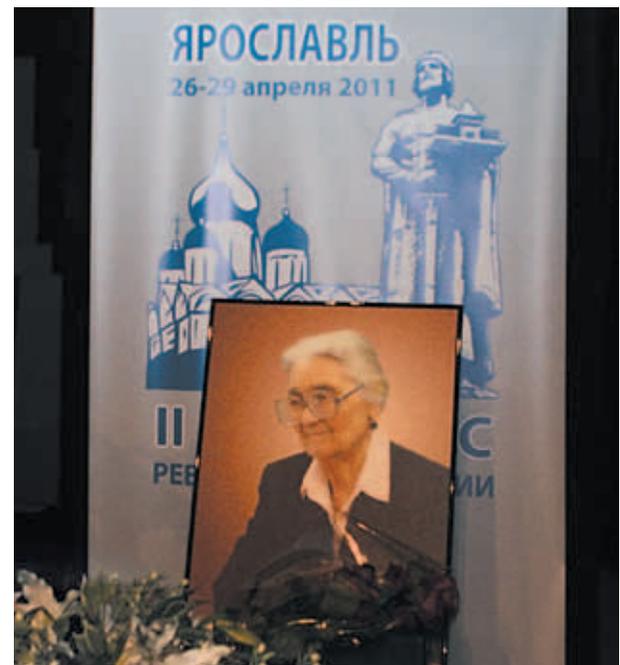
Пожалуй, не будет преувеличением сказать, что практически все ревматологи, выступившие с докладами на прошедшем конгрессе, были учениками В.А. Насоновой. Даже если они не работали под непосредственным руководством Валентины Александровны, ее статьи, книги и пособия в значительной степени определили облик современной отечественной ревматологии. Зарубежные специалисты, приехавшие в Ярославль на конгресс, также тепло отзывались о В.А. Насоновой, ученом мирового уровня.

Завершилось торжественное открытие II Всероссийского конгресса ревматологов лекцией профессора ревматологии из университета города Генуи Маурицио КУТОЛО (Maurizio Cutolo). Его выступление было посвящено одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии: вопросам безопасности использования генно-инженерных биологических препаратов для лечения системных воспалительных заболеваний соединительной ткани. Впрочем, профессор Кутоло несколько вышел за рамки очерченной темы, уделив большое внимание этиопатогенетическим механизмам ревматологических заболеваний. Например, он рассказал о различиях в патологической активности Т- и В-лимфоцитов, которая сильно коррелирует с гормональным фоном пациента. Именно поэтому часть аутоиммунных заболеваний, например, синдром Шегрена или системная красная волчанка, встречаются преимущественно у женщин. Все присутствующие высоко оценили лекцию профессора Кутоло, более того, в докладах ведущих российских ревматологов неоднократно можно было услышать отсылки на это выступление.



Однако лейтмотивом всех выступлений, прозвучавших на протяжении ревматологического конгресса – с торжественного открытия до заключительного мероприятия, – была память о В.А. Насоновой. Теплыми словами, посвященными ей, начинались многие выступления, а на заключительном ужине, проведенном компанией «Мерк Шарп и Доум» в одном из ресторанов Ярос-

*Профессор
М. Кутоло*



лавля, о В.А. Насоновой вспоминали не только как о выдающемся враче, но и как о прекрасном человеке, который всегда был готов прийти на помощь друзьям и коллегам. ☺



Новое стратегическое партнерство: «MSD – ревматология»

Залогом успешного лечения является наличие в арсенале врача эффективных лекарственных средств. Производство лекарственных средств и использование их в клинической практике не просто звенья одной цепи – эти процессы должны идти параллельно, дополняя друг друга, что, в свою очередь, невозможно в отсутствие налаженных связей между ЛПУ и фармацевтическими компаниями. Этот и многие другие вопросы взаимодействия обсуждались на II Всероссийском конгрессе ревматологов в ходе симпозиума «Пути дальнейшего партнерства компаний в области ревматологии», мероприятия, в котором приняли участие ведущие отечественные врачи-ревматологи.

Симпозиум открылся выступлением президента Ассоциации ревматологов России, директора НИИ ревматологии, академика РАМН, Е.Л. НАСОНОВА, поделившегося с собравшимися своим видением перспектив взаимодействия клиницистов с компанией «Мерк Шарп и Доум». Евгений Львович Насонов отметил: «Я действительно считаю, что один из самых важных аспектов нашей работы – это желание сотрудничать. И я всегда воспринимал представителей фармацевтических компаний как коллег и друзей и призывал их к сотрудничеству». Однако всем очевидно, что объединять усилия в первую очередь следует с теми фармацевтическими



Академик Е.Л. Насонов

компаниями, в портфеле которых уже находится достаточное количество эффективных препаратов. В этом смысле безусловно положительным оказалось произошедшее относительно недавно объединение

компаний «Шеринг Плау» и «Мерк», каждой из которых принадлежит множество разработок оригинальных препаратов, в том числе предназначенных для борьбы с воспалительными процессами. По словам академика Насонова, объединение усилий таких компаний является весьма значимым шагом в борьбе с ревматологическими заболеваниями.

Совместная исследовательская работа таких гигантов, как НИИР РАМН и «Мерк Шарп и Доум», помогает обеим сторонам дальше расти и совершенствоваться.

К сожалению, даже сегодня, в начале XXI века, вопросы лечения воспалительных процессов стоят очень остро, особенно если речь идет о ревматологических заболеваниях. Впрочем, это неудивительно, ведь понимание патологических механизмов аутоиммунной агрессии в медицинском сообществе появилось сравнительно недавно.

Академик Насонов рассказал о длительном опыте успешного научно-исследовательского сотрудничества НИИ ревматологии РАМН с компаниями «Шеринг Плау», «Мерк» и, позже, «МСД Фармасьютикалс», отметив, что клинические исследования препаратов этих компаний были посвящены не только ревматоидному артриту и другим заболева-



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

ниям ревматологического профиля, но и проблемам кардиоваскулярного риска. При этом академик Насонов отдельно подчеркнул, что сотрудничать с лучшими можно лишь будучи лучшим; совместная же исследовательская работа таких гигантов, как НИИР РАМН и «Мерк Шарп и Доум», помогает обеим сторонам и дальше расти и совершенствоваться.

Как правило, направления дальнейшего развития фармацевтам подсказывают клиницисты, выявляющие новые нозологии. Однако иногда ситуация складывается ровно противоположным образом: так, по собственному признанию академика Насонова, возникший у него интерес к проблеме остеопороза во многом был обусловлен появлением Фосамакса, препарата алендроновой кислоты.

Разумеется, выступление академика Насонова не обошлось и без упоминания такого перспективного направления в лечении ревматологических заболеваний, как применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности, инфликсимаба.

Инь и Ян терапии РА: рекомендации и реальная практика

Профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. м. н. Н.В. ЧИЧАСОВА посвятила свое выступление проблемам соотношения между клиническими рекомендациями по лечению ревматоидного артрита и реальной клинической практикой. Хотя порой отдельные положения клинических рекомендаций не вполне близки и понятны практикующим врачам, в целом данный документ предназначен для облегчения повседневной работы доктора, и забывать об этом не следует.

Что же мешает добиться максимального эффекта от терапии, целью которой, как известно, должно являться достижение ремиссии или низкой активности болезни? Во-первых, врач должен своевременно, один раз в 3 месяца, оценивать эффективность назначенного лечения и при необходимости корректировать его. Во-вторых, измерение активности заболевания по шкале DAS28 у пациентов с высокой или умеренной активностью заболевания должно проводиться ежемесячно. Позже, когда активность болезни снизится, пересчитывать индекс активности заболевания можно будет реже, 1 раз в 3–6 месяцев, причем результаты данного измерения должны обязательно документироваться. К сожалению, единая форма медицинской документации для врачей-ревматологов до сих пор не разработана, будем надеяться, что со временем эта проблема будет успешно решена.

Общепринятой концепцией ведения ревматологических больных на сегодняшний день является программа Treat to target, ставящая целью лечения пожизненное сохранение ремиссии или низкой активности заболевания. Именно поэтому в условиях,



Профессор Н.В. Чичасова

когда требуется длительная терапия, подчеркнула Наталья Владимировна Чичасова, каждый препарат должен быть использован «на все сто». Но какие именно препараты применять наиболее целесообразно?

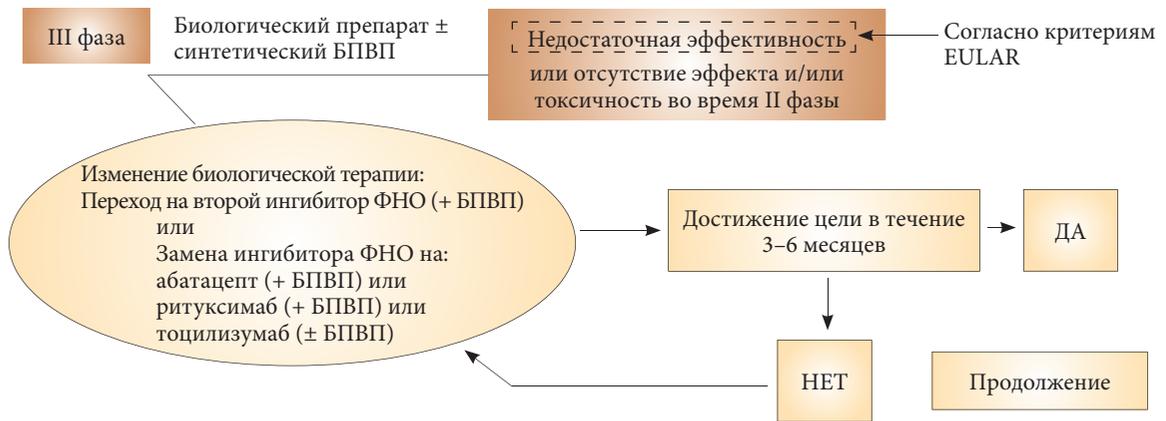
Во всех клинических рекомендациях по лечению пациентов с ревматоидным артритом ингибиторы ФНО- α упоминаются как основные генно-инженерные биологические препараты, которые – при наличии показаний и отсутствии противопоказаний – должны применяться у пациентов, страдающих ревматоидным артритом с активностью заболевания $\geq 3,2$ по DAS28. Замена же выбранного ингибитора ФНО- α на ГИБП с другим

Во всех клинических рекомендациях по лечению пациентов с ревматоидным артритом ингибиторы ФНО- α упоминаются как основные генно-инженерные биологические препараты, которые – при наличии показаний и отсутствии противопоказаний – должны применяться у пациентов, страдающих ревматоидным артритом с активностью заболевания $\geq 3,2$ по DAS28.

Ревматология



Переключение производится при неэффективности ингибиторов ФНО



ФНО – фактор некроза опухоли, БПВП – базисный противовоспалительный препарат

Рис. 1. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита, 2010 г.*

* Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 6. P. 964–975.

механизмом действия производится только при отсутствии эффекта от терапии выбранным препаратом (рис. 1).

Особое внимание профессор Чичасова уделила той части клинических рекомендаций, о которой обычно недостаточно говорится и пишется: снижению дозировки НПВП и глюкокортикоидов на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. Данный вопрос каждый раз решается лечащим врачом индивидуально,

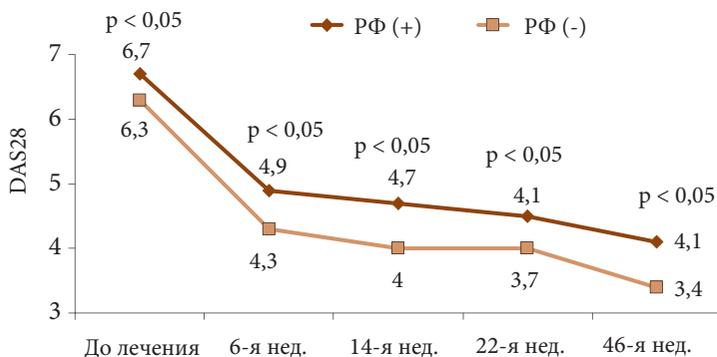
однако в общем случае необходимо подбирать дозы так, чтобы не снижалась эффективность лечения. Оценка эффективности терапии – одна из важнейших задач врача, однако прежде чем проводить ее, необходимо уточнить, соблюдаются ли все условия приема препаратов. Несоблюдение инструкции по применению любого лекарственного средства может приводить к снижению эффективности или даже к ухудшению состояния пациента.

Отмена или снижение дозировок глюкокортикоидов или НПВП при назначении ингибиторов ФНО-α может вызвать обострение симптомов, в результате чего у пациентов нередко появляются жалобы на непереносимость или неэффективность биологического препарата. Чтобы этого не произошло, не следует менять дозы препаратов для симптоматической терапии на протяжении первых 12 недель лечения инфликсимабом или другим ингибитором ФНО-α. И, наконец, пациенты ни в коем случае не должны, поддавшись эйфории, обусловленной улучшением состояния (а оно действительно наступает очень быстро (рис. 2)), давать суставам неадекватную нагрузку – это также может привести к ухудшению состояния даже на фоне оптимально подобранной терапии.

Профессор Чичасова предложила подготовить брошюру, в которой бы пациентам объяснялись правила поведения во время курса генно-инженерной терапии. Конечно, это пособие не сможет заменить рекомендаций лечащего врача, однако даст пациентам общее представление о том, что такое биологическая терапия и как необходимо вести себя во время лечения и после окончания курса. Число

Снижение активности РА наступает сразу и не прекращается в течение 1 года лечения

Быстрота снижения активности на терапии не зависит от наличия РФ



РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор

Рис. 2. График снижения активности ревматоидного артрита в течение 46 недель терапии инфликсимабом



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

пациентов, не отвечающих на терапию инфликсимабом, минимально – доли процента, фармакоэкономические преимущества препарата давно доказаны, а значит, дело за малым – научить пациентов лечиться так, чтобы польза от терапии была максимальной.

Инфликсимаб в терапии АС: когда долгий путь в радость

Продолжая тему эффективности инфликсимаба в лечении ревматологических заболеваний, научный сотрудник лаборатории серонегативных спондилоартропатий НИИ ревматологии, к. м. н. О.А. РУМЯНЦЕВА зачитала письмо одного пациента, получающего терапию данным препаратом: «Я бесконечно вам благодарен за то, что уже 7 месяцев живу совершенно без боли, от которой 10 последних лет не мог никуда деться ни днем, ни ночью. А еще год назад я был бы счастлив



К. м. н. О.А. Румянцева

прожить один месяц без этой боли, даже если бы за это пришлось заплатить своей жизнью». Пожалуй, не будет большим преувеличением сказать, что такие отзывы пациентов являются свидетельством эффективности инфликсимаба точно так же, как данные клинических исследований.

По мнению Оксаны Алексеевны Румянцевой, пациенты с высокой активностью заболевания должны начинать терапию ингибиторами ФНО-α как можно раньше. При этом от появления первых симптомов до установки диагноза обычно проходит около 8 лет (рис. 3). Разумеется, в течение этого времени пациент не получает адекватной терапии, и болезнь прогрессирует достаточно быстро, поэтому терять время ни в коем случае нельзя – пациент и так уже достаточно пострадал от заболевания.

Эффективным методом диагностики серонегативных спондилоартропатий является МРТ, которая

Дорентгенологическая стадия
(недифференцированный
СПА)

Рентгенологическая стадия
(АС)

Модифицированные Нью-йоркские критерии 1984 г.

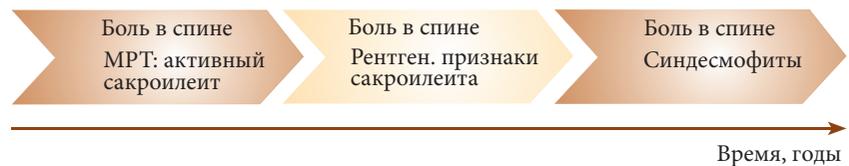


Рис. 3. Эволюция анкилозирующего спондилоартрита*

*Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 4. P. 1000–1008.

выявляет снижение активности сигнала в режиме T1 и повышение – в режиме STIR.

Ранняя диагностика воспалительных изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника иногда позволяет избавить пациента даже от ненужных хирургических вмешательств, например, от операции по фиксации позвонков, проведенной в связи с подозрением на нестабильность позвоночника.

После постановки диагноза и принятия решения о назначении ГИБП наступает следующий этап, также достаточно сложный, – получение ингибиторов ФНО-α. Инфликсимаб на сегодняшний день является единственным препаратом данной группы, включенным в список ЖНВЛП, поэтому добиться назначения этого средства пациенту существенно легче.

Сочетание таких факторов, как хорошая переносимость и доступность инфликсимаба, делает его препаратом первого выбора для пациентов, страдающих серонегативными спондилоартритами и нуждающихся в биологической терапии.

Привела О.А. Румянцева и данные отечественного (работа велась на базе НИИ ревматологии РАМН) исследования эффективности инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилоартрита. В исследовании приняли участие 62 пациента со средней продолжительностью болезни 13 лет. Ученых интересовал вопрос эффективности длительной терапии инфликсимабом, поэтому в работу были



Рис. 4.
Оценка эффекта длительной терапии инфликсимабом по критериям ASAS

Эффективность определялась по максимальному улучшению по критериям ASAS, которое наблюдалось не менее чем на 75% визитов.

включены больные, получающие данный препарат более года. Исследование показало, что на втором и последующем годах терапии нежелательные явления (например, частые ОРВИ) встречаются гораздо реже, чем на первом году лечения, а доля пациентов, получивших очень хороший эффект от лечения (достигших существенного улучшения состояния, частичной или полной ремиссии), составила 81% (рис. 4).

Сочетание таких факторов, как хорошая переносимость и доступность инфликсимаба, делает его препаратом первого выбора для пациентов, страдающих серонегативными спондилоартритами и нуждающихся в биологической терапии. Переход же на другие ингибиторы ФНО-α производится в тех случаях, когда у больного наблюдалась индивидуальная непереносимость препарата или недостаточный ответ на терапию, однако такие клинические ситуации в реальной практике возникают сравнительно редко.

Причины доверять инфликсимабу: данные регистров

Как правило, выбирая препарат для лечения тех или иных заболеваний, практикующие врачи ориентируются не только на результаты исследований и собственный опыт. Вопрос доверия к препарату является далеко не праздным – ведь от личного отношения доктора к лекарственному средству порой зависит, какой препарат будет назначен пациенту. Причиной, по которой следует доверять инфликсимабу, был посвящен доклад ведущего научного сотрудника лаборатории

клинической фармакологии НИИ ревматологии, д. м. н. Г.В. ЛУКИНОЙ.

Для начала она обратилась к истории применения данного средства. Инflixимаб был первым генно-



Д. м. н. Г.В. Лукина

модифицированным препаратом, появившимся в России. В 2001 г. первые пациенты в нашей стране начали принимать данный препарат, а в 2005 г. был создан регистр больных РА, получающих лечение инфликсимабом. Наличие данного регистра помогло врачам, использующим ГИБП, учесть ошибки, допущенные в первое время, и больше их не повторять. На сегодняшний день российскими врачами собрано огромное количество информации, касающейся практических аспектов применения инфликсимаба. Была посчитана средняя эффективность годовой терапии (рис. 5), в частности, ученые установили, что в течение первого года лечения ремиссия наступает практически у каждого пятого пациента.

Инflixимаб был первым генно-модифицированным препаратом, появившимся в России. В 2001 г. первые пациенты в нашей стране начали принимать данный препарат, а в 2005 г. был создан регистр больных РА, получающих лечение инфликсимабом. Наличие данного регистра помогло врачам, использующим ГИБП, учесть ошибки, допущенные в первое время, и больше их не повторять.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

Важно, что терапия инфликсимабом не только способствует снижению уровня С-реактивного белка, но и уменьшает количество интерлейкина-6 и улучшает поступление В-клеток памяти в перифериче-



Д. м. н. В.Н. Амирджанова

скую кровь, одновременно снижая их количество в воспаленной синовиальной ткани. Еще одной причиной доверять инфликсимабу является огромное количество пациентов по всему миру, получающих терапию данным препаратом, что позволило создать международную базу данных по этому препарату. Общее количество пациентов, принимавших этот препарат, на сегодняшний день превысило 1 млн человек (рис. 6). Собранные специалистами данные на сегодняшний день позволяют с уверенностью утверждать, что

Через 1 год терапии каждый пятый пациент был в ремиссии

Российский регистр инфликсимаба

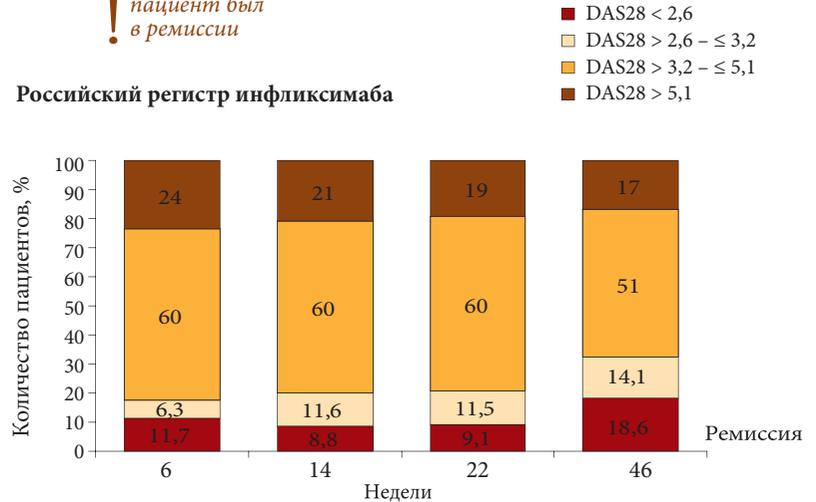


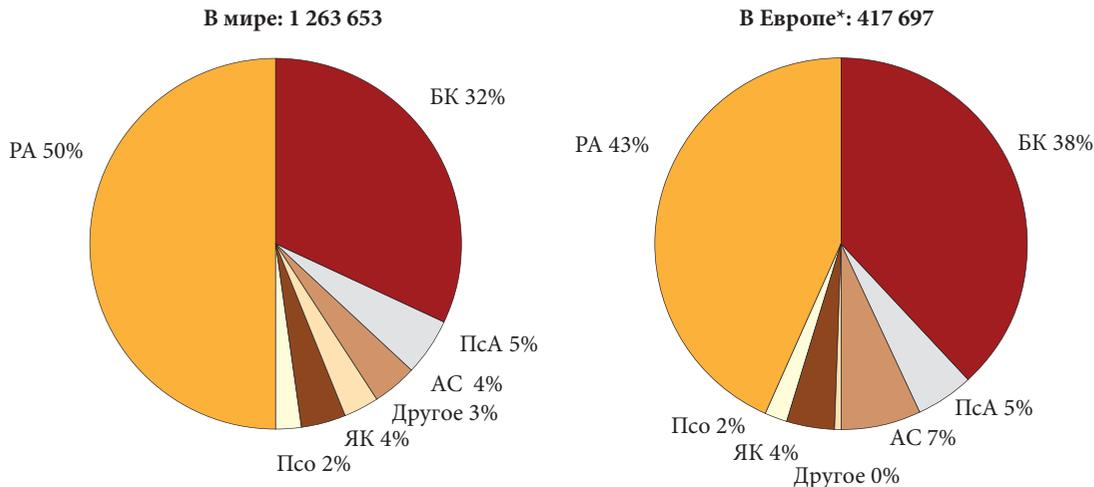
Рис. 5. Оценка эффективности инфликсимаба

назначение инфликсимаба правильно отобраным пациентам обладает достаточно выгодным соотношением пользы и риска.

Руководитель лаборатории изучения качества жизни и восстановительного лечения НИИ ревматологии, д. м. н. В.Н. АМИРДЖАНОВА назвала еще несколько причин, по которым стоит доверять инфликсимабу.

Оценивать эффективность лечения ревматологических заболеваний всегда непросто: эти болезни редко приводят к летальному исходу, однако и о полном

Данные указаны с момента регистрации 24 августа 1998 г. по 23 февраля 2010 г.



РА – ревматоидный артрит, БК – болезнь Крона, ПсА – псориатический артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ЯК – язвенный колит, Псо – псориаз

* Неопубликованные данные. Centocor (PSUR 21, April 2010). С. 35.

Рис. 6. Международный опыт применения инфликсимаба



II Всероссийский конгресс ревматологов России

излечении пациентов пока говорить не приходится. Именно поэтому врачи-ревматологи должны уделять большое внимание такому понятию, как качество жизни. Кроме того, оценка эффективности лечения должна проводиться не только со стороны врача, который оперирует объективными данными, – важно учитывать, как сам пациент воспринимает изменения самочувствия, вызванные терапией.

Исследования эффективности применения инфликсимаба у тяжелых ревматологических больных показали, что данный препарат действительно улучшает функциональное состояние пациентов. Что же касается больных, заболевание которых находится на ранних стадиях, назначение им инфликсимаба помогло отдалить инвалидизацию и продлить активный период жизни.

Последним по порядку, но не по значимости вопросом, упомянутым в своем докладе Верой Николаевной Амирджановой, стала фармако-экономическая эффективность инфликсимаба. Исследование, проведенное по методу минимизации затрат, показало: стоимость лечения данным препаратом находится примерно на одном уровне с другими генно-инженерными биологическими препаратами. То есть, назначая пациенту инфликсимаб, врач выбирает обширную доказательную базу, надежность и безопасность, сопоставимые по стоимости с другими ГИБП.

Международные рекомендации по применению ГИБП

В ходе симпозиума делегаты конгресса ревматологов получили огромное количество информации по препарату инфликсимаб. Чтобы помочь им систематизировать эти данные и успешно применять этот генно-инженерный биологический препарат, представители компании «Мерк Шарп и Доум» провели еще одно мероприятие, в ходе которого информация по использованию ГИБП и, в частности, инфликсимаба подавалась в максимально сжатой и удобной для понимания форме.

Медицинский советник компании «Мерк Шарп и Доум» Александр ТОЛМАЧЕВ ознакомил врачей с международными представлениями о терапевтических возможностях инфликсимаба и методах использования данного лекарственного средства, позволяющих сделать терапию максимально эффективной.

Как известно, одним из важнейших аспектов успешной терапии является своевременное назначение препаратов. По мнению экспертов Европейской антиревматической лиги, разбивших процесс



Медицинский советник А. Толмачев

терапии ревматоидных заболеваний на три фазы, назначение биологических препаратов (в первую очередь ингибиторов ФНО- α) должно начинаться сразу после того как «классическая» базисная терапия на основе метотрексата и глюкокортикостероидов показала свою неэффективность. Международный консенсус по применению биологических препаратов и Британский национальный научно-исследовательский институт также рекомендуют использовать ингибиторы ФНО в качестве первой линии биологической терапии. А. Толмачев продемонстрировал алгоритм биологической терапии РА, который должен применяться в клинической практике, и дал несколько практических советов по использованию современных методик оценки эффективности лечения.

Согласно международным рекомендациям, ингибиторы ФНО- α следует использовать в качестве первой линии биологической терапии ревматоидного артрита.

Таким образом, делегаты II Всероссийского конгресса ревматологов получили возможность не только ознакомиться с теоретической базой препарата инфликсимаб, но и узнать о практическом опыте применения данного средства, а также получить информацию об инфликсимабе в буквальном смысле слова из первых рук – от представителей компании-производителя. Разумеется, все это поможет повысить эффективность проведения биологической терапии у ревматологических больных. ☺



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



На правах рекламы

РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким сродством к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, псориаз ногтей, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз ногтей, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиригенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелась ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, язвенного колита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиригенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызвать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больному следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. частые (<1:10 – >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит; одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 – <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспоконие, анорексия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.н. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндобталит, кератоконъюнктивит, периферический отек, экзема/герпетиформная сыпь, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, арталгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 – <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, легочный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейтропения, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптеки – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

04-2013-RMC-04-2011-RUS-016-JA





Использование препаратов компании «Мерк Шарп и Доум» в реальной клинической практике. Передавая опыт

Фармацевтические компании, ответственно подходящие к своей деятельности, не только собирают отзывы о выпускаемых препаратах, чтобы выявить нежелательные эффекты лекарственных средств, но и проводят специальные мастер-классы для врачей, в ходе которых медики могут получить всю необходимую информацию о том, в каких ситуациях лучше назначать то или иное лекарственное средство. Фармкомпания «Мерк Шарп и Доум», один из ведущих производителей препаратов для лечения заболеваний опорно-двигательной системы, не стала исключением. В ходе II Всероссийского конгресса ревматологов прошел симпозиум, посвященный практическим аспектам использования лекарственных средств, выпускаемых фирмой MSD.

Симптоматическая терапия ревматических заболеваний

Открывая свое выступление, старший научный сотрудник НИИ ревматологии РАМН, д. м. н. А.Е. КАРАТЕЕВ напомнил собравшимся о том, что ведущее значение в лечении ревматических заболеваний в XXI веке приобретает патогенетиче-



Д. м. н.
А.Е. Каратеев

ский подход, направленный на устранение причины заболевания. Однако достаточно часто для достижения значимого клинического эффекта даже самые современные методы патогенетической терапии должны сочетаться с дополнительной терапией: остается множество пациентов, нуждающихся в облегчении страданий, и врач должен приложить все усилия, чтобы уменьшить болевые ощущения. Для этого применяются симптоматические средства, не влияющие на течение заболевания, но уменьшающие выраженность болевого синдрома, то есть существенно улучшающие качество жизни.

По словам Андрея Евгеньевича Каратеева, в последнее время подход к лечению боли существенно изменился, в частности, медики стали использовать различные методы, в том числе « позаимствованные » из нетрадиционной медицины. Так, американские специалисты изучили влияние иглоукалывания на выраженность болевого синдрома при артрозе коленных суставов. В ходе эксперимента одна группа больных получала истинную акупунктуру – иглы устанавливались в строгом соответствии с рекомендациями китайской медицины, второй группе точно такие же иглы устанавливали в произвольном порядке, а остальным пациентам, принявшим участие в эксперименте, только рассказывали о том, что их скоро начнут лечить. В результате оказалось: « ложная » и « истинная » акупунктура вполне сопоставимы по эффективности – они примерно одинаково уменьшают выраженность болевого синдрома (рис. 1).



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

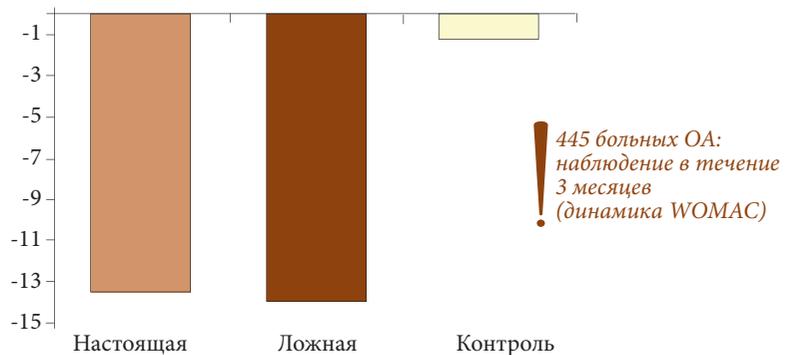


Рис. 1. Эффективность акупунктуры при остеоартрите*

*Suarez-Almazor M.E., Looney C., Liu Y., Cox V., Pietz K., Marcus D.M., Street R.L. Jr. A randomized controlled trial of acupuncture for osteoarthritis of the knee: effects of patient-provider communication // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010. Vol. 62. № 9. P. 1229–1236.

Итак, полностью отказываться от нетрадиционных методов лечения (даже если их действие обусловлено исключительно психологическими причинами) не стоит. Тем не менее, несмотря на непрекращающийся поиск новых методов и лекарственных средств, препаратами первого выбора для симптоматической терапии по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), тем более что их арсенал постоянно обогащается такими эффективными, инновационными препаратами, как Аркоксия, действующим веществом которого является селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб. Многочисленные зарубежные исследования, данные которых привел в своем выступлении А.Е. Каратеев, подтвердили, что эторикоксиб является действенным средством для уменьшения болевого синдрома. Оно сопоставимо по эффективности с другими НПВП и, несомненно, эффективнее, чем трамадол (рис. 2). Аркоксия может применяться для лечения как острой, так и хронической боли, характерной для ревматологических заболеваний.

Завершая свое выступление, А.Е. Каратеев рассказал о роли НПВП в лечении больных, получающих биологическую терапию. Присоединение нестероидных противовоспалительных средств к терапии генно-инженерными биологическими препаратами позволило существенно увеличить эффективность лечения.

В настоящее время в ревматологии сформировался более взвешенный и рациональный подход к проблеме болевого синдрома, и наличие в арсенале ревматологов надежных и безопасных обезболивающих средств помогает решать важнейшую задачу по избавлению пациентов от этого неприятнейшего проявления ревматических заболеваний.

Два 12-недельных РКИ (всего 1076 больных): уменьшение боли, мм ВАШ*

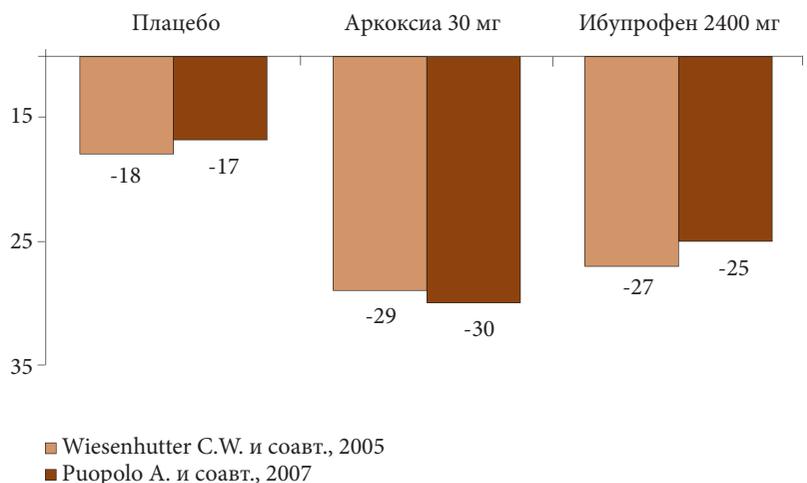


Рис. 2. Эффективность эторикоксиба при остеоартрите

* Wiesenhutter C.W., Boice J.A., Ko A., Sheldon E.A., Murphy F.T., Wittmer B.A., Aversano M.L., Reicin A.S.; Protocol 071 Study Group. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mayo Clin. Proc. 2005. Vol. 80. № 4. P. 470–479.

Puopolo A., Boice J.A., Fidelholtz J.L., Littlejohn T.W., Miranda P., Berrocal A., Ko A., Cichanowitz N., Reicin A.S. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2007. Vol. 15. № 12. P. 1348–1356.



**Аркоксия 120 мг –
лечение острой боли**

Одна из основных жалоб, с которой обращаются к ревматологу практически все пациенты, – жалоба на болевые ощущения в пораженных суставах. И, разумеется, первейшей задачей врача в таком случае является не только замедление патологического процесса, но и облегчение страданий больного.

Чтобы симптоматическое лечение ревматоидных заболеваний было максимально эффективным, врач должен обладать достаточным количеством знаний о фармакокинетике назначаемых препаратов, а также информацией об их переносимости и безопасности. Именно этим аспектам использования эторикоксиба в клинической практике был посвящен доклад руководителя лаборатории микрокристаллических артритов, д. м. н., профессора В.Г. БАРСКОВОЙ.

Отличительными особенностями фармакокинетики препарата Аркоксия (действующее вещество – селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб) является быстрая абсорбция – максимальная концентрация в плазме наблюдается уже через 1–3 часа, причем пища несколько замедляет скорость абсорбции, но не влияет на объем; высокая биодоступность препарата (от 83 до 100%) и период полувыведения ($T_{1/2}$) длительностью 24,8 часа, дающий возможность принимать средство 1 раз в



Профессор В.Г. Барскова

сутки, – все это обеспечивает быстрый и длительный анальгетический эффект после приема эторикоксиба, что, в свою очередь, благотворно влияет на приверженность больных к лечению. Метаболизируется Аркоксия в печени с участием изофермента (CYP)3A4 цитохрома P450, а выводится преимущественно с мочой и, в меньшей степени, с калом. Эторикоксиб может применяться у пациентов с умеренной и средней почечной и печеночной недостаточностью.

С фармакокинетической точки зрения преимущество эторикоксиба заключается в том, что уже через 2 часа после приема первой дозы в спинномозговой жидкости наблюдается концентрация препарата, достаточная для подавления центральной выработки ЦОГ-2 и уменьшения гипералгезии (рис. 3). Другие нестероидные противовоспалительные средства также проникают в спинномозговую жидкость, однако в меньшей степени, чем эторикоксиб.

Эторикоксиб эффективен не только при хронической, но и при острой боли. Последнее было доказано при помощи исследований, проведенных на четырех классических моделях: зубной¹ и постоперационной² боли, дисменореи³ и подагре⁴, причем различные дозировки препарата Аркоксия сравнивались по эффективности как с плацебо, так и с 400 мг классического НПВП ибупрофена. В ходе исследования было установлено, что анальгезирующий эффект эторикоксиба развивается уже через 24 минуты после приема препарата и сохраняется на протяжении 24 часов, в то время как эффект от приема ибупрофена начинал снижаться по прошествии 8 часов (рис. 4).

Оптимальной дозировкой для лечения острой боли исследователи признали 120 мг – дальнейшее повышение дозы не приводило к увеличению анальгезирующего эффекта, а уменьшение ее в два раза (до 60 мг) – к снижению эффективности анальгезирующего действия. Подавляющее большинство пациентов, принявших

Эторикоксиб начинает определяться в течение первого часа приема и достигает концентрации, необходимой для подавления ЦОГ-2 в спинномозговой жидкости в течение 2 часов

Динамика концентрации эторикоксиба в исследуемых жидкостях (с 2 до 25 час максимальная и стабильная)*

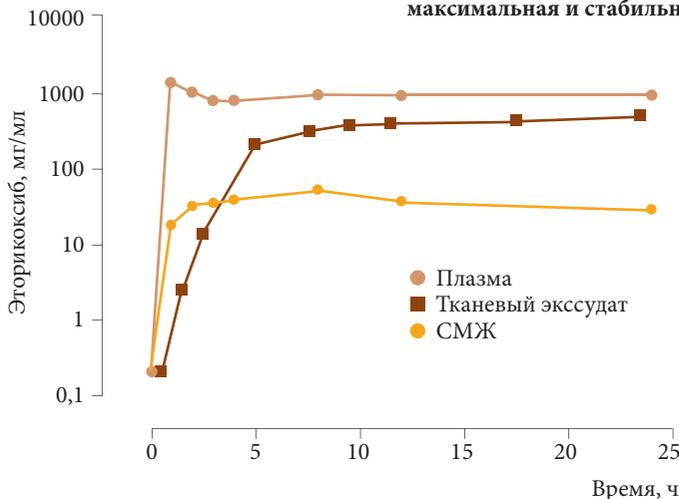


Рис. 3. Фармакокинетические особенности эторикоксиба

* Renner B., Zacher J., Buvanendran A., Walter G., Strauss J., Brune K. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2010. Vol. 381. № 2. P. 127–136.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

участие в исследовании, оценили эффект от приема Аркоксиа в дозировках 120 мг как «отличный», «очень хороший» или как минимум «хороший».

Еще одной важной особенностью эторикоксиба, на которую обратила внимание профессор В.Г. Барскова, является время между приемами препарата – благодаря отличным фармакокинетическим показателям достаточно принимать данное средство 1 раз в сутки.

Аркоксиа может с успехом применяться для уменьшения боли в постоперационном периоде, в том числе у пациентов, перенесших эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов. Уже после одной недели приема данного препарата потребность больных в опиоидах сокращалась на 35%.

В.Г. Барскова также ознакомила присутствующих с результатами исследований, посвященных использованию эторикоксиба для купирования боли при менструациях и во время обострений подагрического артрита, после чего перешла к обсуждению вопросов, волнующих как ревматологов, так и их пациентов. Насколько велики сердечно-сосудистые риски при приеме коксибов? Можно ли экстраполировать побочные эффекты рофекоксиба на всю фармацевтическую группу?

Компания «Мерк Шарп и Доум» провела исследование безопасности препарата Аркоксиа⁵, превосходящее по масштабу исследования всех «старых» НПВП, регулярно назначаемых пациентам ревматологического профиля. Кроме того, имеются данные очень крупного метаанализа, включающего исследования, в результатах которых упоминалось не менее 10 сердечно-сосудистых событий. Согласно результатам этого метаанализа, инсульты чаще всего наблюдались у пациентов, лечившихся ибупрофеном, а частота развития инфарктов коррелировала с приемом рофекоксиба⁶.

Препаратов, не вызывающих побочных эффектов, к сожалению, не существует. Однако врач всегда должен оценивать соотношение преимуществ лечения и рисков. Эторикоксиб обеспечивает эффективный анальгетический эффект при наличии минимальных рисков благодаря высокой эффективности.

Доза 120 мг не отличается от большей по эффекту (то есть демонстрирует максимально возможную эффективность)

- 120 мг эторикоксиба так же эффективны, как и 400 мг ибупрофена, но длительность действия больше

$p < 0,001$ – эторикоксиб 60, 120, 180, 240 мг и ибупрофен vs плацебо на 8 ч

$p \leq 0,025$ – эторикоксиб 120 и 180 мг vs ибупрофен 400 мг на 8 ч

- Эторикоксиб 180 мг
- Эторикоксиб 120 мг
- Эторикоксиб 240 мг
- Эторикоксиб 60 мг
- ▲ Ибупрофен 400 мг
- ◆ Плацебо

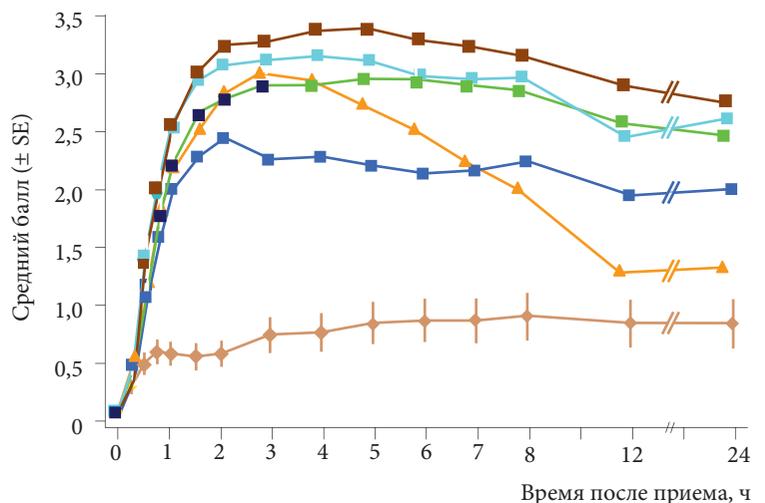


Рис. 4. Анальгетический эффект эторикоксиба (однократный прием доз 60, 120, 180, 240 мг) в сравнении с ибупрофеном (400 мг) и плацебо у пациентов с послеоперационной зубной болью*

* Malmstrom K., Sapre A., Couglin H., Agrawal N.G., Mazenko R.S., Fricke J.R. Jr. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study // Clin. Ther. 2004. Vol. 26. № 5. P. 667–679.

¹ Malmstrom K., Sapre A., Couglin H., Agrawal N.G., Mazenko R.S., Fricke J.R. Jr. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study // Clin. Ther. 2004. Vol. 26. № 5. P. 667–679.

² Rasmussen G.L., Malmstrom K., Bourne M.H., Jove M., Rhondeau S.M., Kotey P., Ang J., Aversano M., Reicin A.S.; Etoricoxib Postorthopedic Study Group. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Anesth. Analg. 2005. Vol. 101. № 4. P. 1104–1111.

³ Malmstrom K., Kotey P., Cichanowitz N., Daniels S., Desjardins P.J. Analgesic efficacy of etoricoxib in primary dysmenorrhea: results of a randomized, controlled trial // Gynecol. Obstet. Invest. 2003. Vol. 56. № 2. P. 65–69.

⁴ Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I., Mukhopadhyay S., Malmstrom K., Ng J., Tate G.A., Molina J. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7352. P. 1488–1492.

Rubin B.R., Burton R., Navarra S., Antigua J., Londoño J., Pryhuber K.G., Lund M., Chen E., Najarian D.K., Petruschke R.A., Ozturk Z.E., Geba G.P. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 2. P. 598–606.

⁵ Oitate M., Hirota T., Murai T., Miura S., Ikeda T. Covalent binding of rofecoxib, but not other cyclooxygenase-2 inhibitors, to allysine aldehyde in elastin of human aorta // Drug Metab. Dispos. 2007. Vol. 35. № 10. P. 1846–1852.

⁶ Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M., Egger M., Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. 2011. Vol. 342. P. c7086.



**Алендронат –
история успеха**

Препараты, предназначенные для коррекции процессов костного ремоделирования, уже давно стали частью арсенала врачей-ревматологов и терапевтов. Так, средства на основе алендроновой кислоты с успехом используются на протяжении 17 лет. Этого времени, по словам старшего научного сотрудника НИИР РАМН, к. м. н. И.С. ДЫДЫКИНОЙ, вполне достаточно для того, чтобы сложилась объективная картина клинического опыта применения алендронатов, ведь за этот период все, даже самые отдаленные последствия, уже успели проявиться, а значит, пришло время подводить итоги.

Исследования, посвященные остеопорозу, одному из наиболее распространенных заболеваний костно-мышечной системы, появились давно, в то время, когда данная болезнь была выделена в отдельную нозологическую форму. Однако именно в последние 10–15 лет наступил настоящий прорыв в изучении остеопороза: появились эпидемиологические данные, были исследованы экономические аспекты, например, рассчитана стоимость одного случая заболевания, но главное – получены абсолютно новые данные, касающиеся этиопатогенетических механизмов раз-

Фосаванс – единственный на сегодняшний день комбинированный препарат, в состав которого входит как алендронат натрия, так и холекальциферол. После проведения исследований клинической сопоставимости Фосамакса и Фосаванса стало ясно, что Фосаванс не только не уступает предшественнику, но и обладает определенными преимуществами, так как полностью обеспечивает суточную потребность организма в витамине D.

вития остеопороза. Сегодня специалисты активно обсуждают иммунологические аспекты развития данного заболевания и эндокринные механизмы регуляции процессов костного ремоделирования. Эти



К. м. н. И.С. Дыдыкина

исследования представляют огромную ценность для медицины, однако практикующих врачей, собравшихся на симпозиуме, разумеется, больше интересовали вопросы практического применения имеющихся противоостеопоретических средств – и именно их рассмотрела И.С. Дыдыкина в следующей части своего выступления.

На сегодняшний день бисфосфонаты считаются препаратами первой линии в лечении остеопороза. Наиболее изученным представителем группы данных лекарственных средств является алендронат, средство, давно и широко применяемое врачами-ревматологами во всем мире. Данный препарат был рекомендован к применению для лечения постменопаузального остеопороза и болезни Педжета еще в 1995 г., чуть позже, в 1999-м, к списку его показаний добавился остеопороз, индуцированный приемом глюкокортикоидов. В 2000 г. Фосамакс (алендронат) стал первым средством для лечения остеопороза у мужчин. Таким образом, алендронат стал препаратом с максимально широким списком показаний к применению (табл. 1).

Однако исследования специалистов компании «Мерк Шарп и Доум», производителя препарата Фосамакс, на этом не завершились. Было решено создать препарат, максимально удобный для пациента. Так как приверженность пациента к лечению напрямую зависит от количества принимаемых лекарственных средств и кратности их приема, разработки велись в направлении создания пролонгированных форм и комбинированных препаратов. На тот момент уже появились научные данные, подтверждающие, что витамин D, холекальциферол, играет одну из ключевых ролей в развитии остеопороза. Так на свет появился Фосаванс, единственный на сегодняшний день комбинированный препарат, в состав которого входит как алендронат натрия, так и холекальциферол.

Ревматология

Предотвращение
остеопоретических
переломов

2800 МЕ
Витамина D

ФОСАВАНС®

Единственный способ лечения остеопороза, который обеспечивает:

- **доказанное предотвращение переломов бедра и позвоночника плюс 2800 МЕ витамина D**
- **в 1 таблетке для приема 1 раз в неделю**



Реальный
размер
таблетки

Фосаванс® показания к применению:

- лечение остеопороза у женщин в постменопаузе для предупреждения развития переломов (в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника) и обеспечения адекватного поступления витамина D.
- Лечение остеопороза у мужчин для предотвращения возникновения переломов и обеспечения адекватного поступления витамина D. ⁽¹⁾

Противопоказания:

Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение, неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут; гиперчувствительность к любому компоненту препарата; гипокальциемия; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин); беременность и грудное вскармливание; детский возраст (до 18 лет); тяжелый гипопаратиреоз; тяжелый дефицит витамина D; мальабсорбция кальция. ⁽¹⁾

В постмаркетинговой клинической практике у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза, в некоторых случаях отмечались боли в костях и/или мышечные боли. Симптомы наблюдались от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. В случае усиления боли лечение следует прекратить. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение симптомов после прекращения лечения. ⁽²⁾

Описаны случаи остеонекроза челюсти, обычно связанного с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, часто с замедленным заживлением, у пациентов, принимающих бисфосфонаты. ⁽¹⁾

В клинической практике у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза, в некоторых случаях отмечались боли в костях и/или мышечные боли. Симптомы наблюдались от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. В случае усиления боли лечение следует прекратить. После отмены препарата боли проходят. ⁽²⁾

Известны случаи локального остеонекроза челюсти, ассоциированного главным образом с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, из-за несвоевременного лечения, у пациентов, принимающих бисфосфонаты. ⁽¹⁾

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Фосаванс®
2. Worldwide Product Circular for FOSAVANCE, 2007.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

ФОСАВАНС® — зарегистрированная торговая марка компании «Мерк и Ко., Инк.»



Адрес:
Россия, 115093, г. Москва,
ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916-71-00
Факс: +7 (495) 916-70-94
www.merck.com, www.msd.ru

03-2013-FSV-03-2011-RUS-001-JA



Са и витамин D являются обязательным компонентом профилактики и лечения остеопороза. Применение комбинированных препаратов (например, антирезорбтивный + витамин D) характеризуется более высокой комплаентностью

Таблица 1. Сравнительная характеристика препаратов, используемых в профилактике и лечении остеопороза, по показаниям к применению*

Препарат	ПМО	ГК ОП	ОП у мужчин	Профилактика
Алендронат	+	+	+	+
Ибандронат	+			
Золедронат	+	+	+	+
Резидронат	+	+	+	
Кальцитонин	+	+	+	
ЗГТ	+			+
ПТГ	+		+	
Ралоксифен	+			
Стронция ранелат	+			
Активные метаболиты витамина D	+	+	+	+

* ПМО – постменопаузальный остеопороз, ГК ОП – остеопороз, индуцированный приемом глюкокортикоидов.

На момент появления Фосаванса препарат Фосамакс уже имел серьезную доказательную базу – он изучался в ходе таких клинических исследований, как FOSIT, FIT, FLEX, INPACT, и многих других. После проведения исследований клинической сопоставимости этих двух препаратов стало ясно, что Фосаванс не только не уступает предшественнику, но и обладает определенными преимуществами, так как полностью обеспечивает суточную потребность организма в витамине D.

Завершая свое выступление, И.С. Дыдыкина подробно рассказала о зарегистрированных случаях развития нежелательных реакций, возникших на фоне приема препаратов алендроновой кислоты, например, подвертельных переломов. Специалисты компании

«Мерк Шарп и Доум» тщательно собирали информацию о данном явлении, в результате было установлено, что за 10 лет исследований (в общей сложности в них приняли участие 19 тыс. пациентов) было зарегистрировано всего 4 случая подвертельного перелома, в группе контроля же их обнаружилось 3⁷. Впрочем, работа по выявлению и регистрации побочных эффектов от приема Фосамакса и Фосаванса ведется и в настоящее время, так как компания-производитель ответственно относится к вопросам безопасности. А значит, все врачи, использующие в своей практике данные лекарственные средства, должны информировать компанию о всех случаях развития нежелательных побочных эффектов, помогая тем самым и дальше улучшать качество препаратов.

⁷ Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 24. P. 2927–2938.

Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., Bauer D.C., Genant H.K., Haskell W.L., Marcus R., Ott S.M., Torner J.C., Quandt S.A., Reiss T.F., Ensrud K.E. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9041. P. 1535–1541.

Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., Palermo L., Prineas R., Rubin S.M., Scott J.C., Vogt T., Wallace R., Yates A.J., LaCroix A.Z. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // JAMA. 1998. Vol. 280. № 24. P. 2077–2082.

Bauer D.C., Black D.M., Genant H., de Papp A., Santora A., Rosenberg E., Ensrud K. Sites of femoral fractures in the fracture intervention trial (FIT) of alendronate and its long-term extension (FLEX) // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. Suppl. 1. P. S340–341.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

Глюкокортикоиды в лечении спондилоартритов

На сегодняшний день считается доказанным, что серонегативные спондилоартриты являются отдельной группой заболеваний, их патогенез существенно отличается от патогенеза ревматоидного артрита (РА). Однако терапия спондилоартритов по-прежнему проводится по аналогии с РА, что, разумеется, ухудшает эффективность лечения. Какие ошибки в терапии серонегативных спондилоартритов являются наиболее распространенными? С ответа на этот вопрос начала свой доклад старший научный сотрудник НИИР РАМН, к. м. н. А.Г. БОЧКОВА. Во-первых, врачи уделяют недостаточно внимания нестероидным противовоспалительным средствам. Во-вторых, пациентам, страдающим серонегативными спондилоартритами, зачастую назначаются небольшие дозы глюкокортикоидов в таблетках – точно так же как и больным с ревматоидным артритом. При этом у пациентов со спондилоартритами число глюкокортикоидных рецепторов гораздо выше, чем у больных РА, и малые дозы, принимаемые внутрь, просто не срабатывают. В последних рекомендациях ASAS/EULAR по ведению больных с анкилозирующим спондилоартритом (АС) однозначно указано, что использование глюкокортикоидов в таблетках при аксиальной форме заболевания является необоснованным с точки зрения доказательной медицины. При периферической же форме течения АС глюкокортикои-



К. м. н. А.Г. Бочкова

ды могут применяться локально, в виде инъекций в очаги воспаления. Еще одним важным аспектом рекомендаций ASAS, о котором упомянула Анна Георгиевна, стал момент перевода пациентов на терапию ингибиторами ФНО-α: по мнению европейских специалистов, данные препараты должны назначаться не ранее, чем пациенту будут проведены две внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (рис. 5), которые на сегодняшний день являются одним из наиболее эффективных методов терапии серонегативных спондилоартритов.

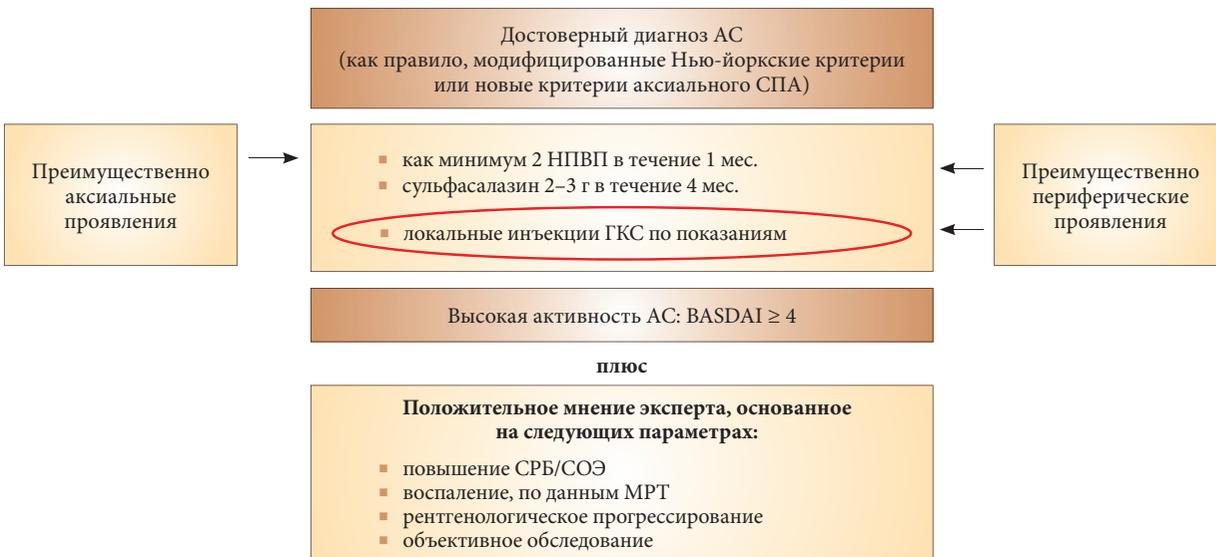


Рис. 5. Рекомендации ASAS по лечению больных анкилозирующим спондилоартритом с использованием блокаторов ФНО-альфа*

* Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 3. P. 316–320.

Ревматология

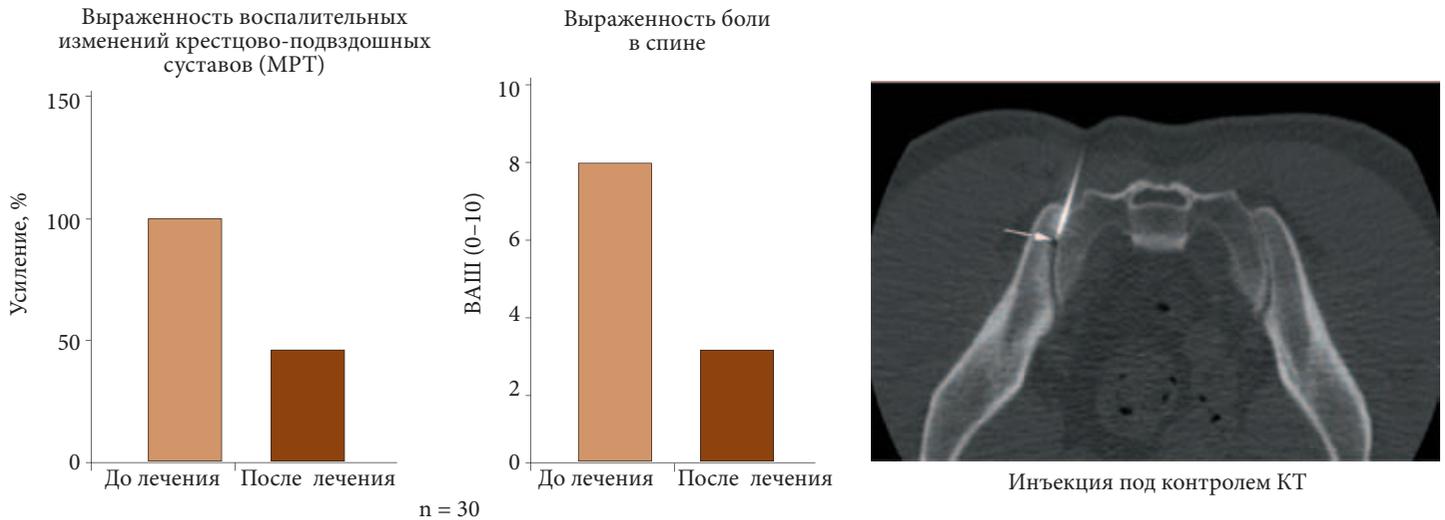


Рис. 6. Инъекции глюкокортикоидов в крестцово-подвздошные суставы у больных с сакроилеитом*

* Braun J., Bollow M., Seyrekbasan F., Häberle H.J., Eggers U., Mertz A., Distler A., Sieper J. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthritis with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging // J. Rheumatol. 1996. Vol. 23. № 4. P. 659–664.

А.Г. Бочкова рассказала о наиболее распространенных ошибках, допускаемых при введении глюкокортикоидов. Например, когда пациент жалуется на боли в стопе, действительной причиной болезненных ощущений, как правило, являются множественные энтезиты, а не истинное воспаление суставов. Забывая об этом, врач вводит Дипроспан в голеностопный сустав, ожидаемого облегчения не наступает, и терапия признается неэффективной. А ведь истинной причиной боли было воспаление со стороны пяточного сустава, и вводить препарат следовало именно в эту область. Иногда облегчение наступает уже после одной-единственной инъекции, при условии, разумеется, что место введения было выбрано верно. Еще одним непростым местом для введения глюкокортикоидов является крестцово-подвздошное сочленение, инъекции в эту область должны проводиться под контролем компьютерной томографии (рис. 6).

Какой препарат следует использовать для локального введения глюкокортикоидов? По словам А.Г. Бочковой, она и ее коллеги из НИИ ревматологии чаще всего используют Дипроспан, так как данное средство обладает быстрым и пролонгированным эффектом, не вызывает микрокристаллических реакций и, главное, попав в мягкие ткани, Дипроспан не приводит к образованию некрозов, фиброзов и тому подобных осложнений.

Отдельно А.Г. Бочкова упомянула продолжительность действия Дипроспана: эффект наступает достаточно быстро и сохраняется на протяжении длительного времени благодаря двум фракциям бетаметазона, входящим в состав препарата.

Завершая свой доклад, А.Г. Бочкова рассказала об опыте применения пульс-терапии у больных с серонегативными спондилоартритами. Попытки лечить их кратковременным введением больших доз глюкокортикоидов действительно проводились несколько лет назад и были до определенной степени успешными, однако данный метод применялся еще до появления в арсенале ревматологов препаратов, ингибирующих ФНО- α . По мере накопления знаний об эффективности пульс-терапии у больных серонегативными спондилоартритами специалисты пришли к выводу, что действует она кратковременно, к тому же преимущественно у тех пациентов, которые ранее не принимали НПВП.

Однако пульс-терапия обладает определенной диагностической ценностью. Если болезнь длится достаточно долго, не сопровождаемая при этом выраженными воспалительными изменениями на МРТ, повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка, можно провести пульс-терапию, чтобы получить основание для назначения ингибиторов ФНО- α . Но в последнее время в НИИ ревматологии вместо пульс-терапии стали проводить «дипроспановые пробы»: если пациент хорошо отвечает на местное введение глюкокортикоидов, есть смысл в назначении ему биологических препаратов. Данный метод, хотя и не утвержден официально, является хорошим предиктором ответа на терапию ингибиторами ФНО- α .

Итак, Дипроспан можно назвать одним из ключевых препаратов для лечения пациентов, страдающих серонегативными спондилоартритами. Он может применяться как на ранних стадиях заболевания, так и в момент принятия решения о целесообразности назначения биологической терапии. ☺

ТОЛЬКО Дипроспан®

бетаметазон

Быстрое и длительное подавление воспаления

Регистрационный номер: П № 013528/01-040708.

Реклама

Показания к применению. Лечение у взрослых состояний и заболеваний, при которых ГКС-терапия позволяет добиться необходимого клинического эффекта (необходимо учитывать, что при некоторых заболеваниях ГКС-терапия является дополнительной и не заменяет стандартную терапию). Заболевания костно-мышечной системы и мягких тканей, в т.ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, бурситы, анкилозирующий спондилит, эпикондилит, радикулит, кокцигодия, ишиалгия, люмбаго, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз, фасцит, заболевания стоп. Аллергические заболевания, в т.ч. бронхиальная астма, сенная лихорадка (поллиноз), аллергический бронхит, сезонный или круглогодичный ринит, лекарственная аллергия, сывороточная болезнь, реакции на укусы насекомых. Дерматологические заболевания, в т.ч. atopический дерматит, монетовидная экзема, нейродермиты, контактный дерматит, выраженный фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, инсулиновая липодистрофия, гнездная алопеция, дискоидная красная волчанка, псориаз, келоидные рубцы, обыкновенная пузырчатка, герпетический дерматит, кистозные угри. Системные заболевания соединительной ткани, включая системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит. Гемобластозы (паллиативная терапия лейкоза и лимфом у взрослых, острый лейкоз у детей). Первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (при обязательном одновременном применении минералокортикоидов). Другие заболевания и патологические состояния, требующие системной ГКС-терапии (адреногенитальный синдром, язвенный колит, регионарный илеит, синдром мальабсорбции, поражения слизистой глаза при необходимости введения препарата в конъюнктивальный мешок, патологические изменения крови при необходимости применения ГКС, нефрит, нефротический синдром). **Способ применения и дозы.** Внутримышечные, внутрисуставные, околосуставные, интрабурсальные, внутрисконъюнктивные, внутритканевые и внутрисуставные инъекции. Режим дозирования и способ введения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бетаметазону или другим компонентам препарата, или другим ГКС; системные микозы; внутривенное или подкожное введение; при внутрисуставном введении: нестабильный сустав, инфекционный артрит; введение в инфицированные поверхности и в межпозвоночное пространство. **Побочное действие.** Частота развития и выраженность побочных эффектов, как и при применении других ГКС, зависят от величины используемой дозы и длительности применения препарата. Эти явления обычно обратимы и могут быть устранены или уменьшены при снижении дозы. Гипернатриемия, повышение выделения калия, увеличение выведения кальция, гипокалиемический алкалоз, задержка жидкости в тканях; хроническая сердечная недостаточность, повышение артериального давления; мышечная слабость, стероидная миопатия, потеря мышечной массы, усиление миастенических симптомов при тяжелой псевдопаралитической миастении, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головки бедренной или плечевой кости, патологические переломы трубчатых костей, разрывы сухожилий, нестабильность суставов (при повторных внутрисуставных введениях); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ с возможной последующей перфорацией и кровотечением, панкреатит, метеоризм, икота; нарушение заживления ран, атрофия и истончение кожи, петехии, экхимозы, повышенная потливость, дерматит, стероидные угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидоза, снижение реакции при проведении кожных тестов; судороги, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, головокружение, головная боль; эйфория, изменения настроения, депрессия, повышенная раздражительность, бессонница; нарушение менструального цикла, вторичная надпочечниковая недостаточность, синдром Иценко-Кушинга, снижение углеводной толерантности, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах, нарушение внутриутробного развития, задержка роста и полового развития у детей; задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм; в отдельных случаях – слепота (при введении препарата в области лица и головы); отрицательный азотный баланс (из-за катаболизма белка), липоматоз (в т.ч. медиастинальный и эпидуральный липоматоз, которые могут вызвать неврологические осложнения), повышение массы тела; анафилактические реакции, шок, ангионевротический отек, снижение артериального давления; редко – гиперили гипопигментация, подкожная и кожная атрофия, асептические абсцессы, прилив крови к лицу после инъекции (или внутрисуставного введения), нейрогенная артропатия. **Форма выпуска:** суспензия для инъекций по 1 мл в ампулах. **Условия хранения.** В недоступном для детей и защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать! Полную информацию о препарате Дипроспан см. в Инструкции по Применению.



Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращаться
в ООО «МСД Фармасьютикалс»:
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916-7100, факс: +7 (495) 916-7094

SP-PR-DIP 05-03-2010



Успешное лечение ревматологических пациентов – как этого достичь?

Нестероидные противовоспалительные препараты появились в нашей стране еще в начале 70-х гг. прошлого века. Несмотря на то что первые представители этой фармакологической группы были намного менее эффективны, чем современные НПВП, и часто приводили к развитию нежелательных реакций, они принесли значительное облегчение пациентам, страдающим ревматологическими заболеваниями. Но время не стоит на месте – за 40 лет, прошедших с момента внедрения первых НПВП в клиническую практику, появились препараты нового поколения, более эффективные и безопасные, чем их предшественники. К тому же по мере расширения арсенала лекарственных средств изменился сам подход к ведению больных ревматологического профиля – теперь врачи не ограничиваются терапией болевого синдрома, все более значимыми становятся вопросы улучшения качества жизни. Именно поэтому сателлитный симпозиум компании «Сандоз», прошедший в рамках II Всероссийского конгресса ревматологов, был посвящен не отдельным аспектам терапии ревматологических заболеваний, а поискам ответа на более широкий вопрос, заданный в самом названии мероприятия: «Успешное лечение ревматологических пациентов – как этого достичь?».

Симптом-модифицирующая терапия ревматических заболеваний

Как известно, симптоматическая терапия ревматологических заболеваний не утратила своей актуальности с появлением так называемых болезнь-модифицирующих средств. Нестероидные противовоспалительные средства по-прежнему являются незаменимой составляющей комплексной терапии ревматологических заболеваний. Однако по мере появления на рынке новых НПВП задача выбора наиболее подходящего препарата становится все менее тривиальной.

Профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. м. н. Н.В. ЧИЧАСОВА, доклад которой открыл работу симпозиума, коротко обозначила критерии выбора НПВП: лекарственное средство (ЛС) должно быть эффективным, то есть обладать выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием; достаточно безопасным, ведь пациенту придется применять препарат на протяжении длительного времени; средство должно хорошо сочетаться с другими ЛС.

Каким образом, руководствуясь данными критериями, можно оценить, к примеру, препарат Кетонал (кетопрофен)? Для начала следует рассмотреть, какой процент



Профессор Н.В. Чичасова

пациентов с ревматоидным артритом отвечает на терапию кетопрофеном (рис. 1). Высокий показатель ответа на лечение (93%) обусловлен двойным механизмом действия данного НПВП. Как и все представители этой группы лекарственных средств, кетопрофен обладает периферическим противовоспалительным действием. Подавляя активность ЦОГ, он уменьшает выработку



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

медиаторов воспаления в пораженных болезнью суставах. Однако анальгезирующее действие Кетонала этим не ограничивается – он проникает через гематоэнцефалический барьер, подавляет высвобождение простагландинов, усиливает выделение эндогенных опиоидных пептидов и непосредственно воздействует на центры, ответственные за формирование боли.

Заслуживают внимания и фармакокинетические показатели кетопрофена – он легко связывается с белками крови и хорошо проникает в синовиальную жидкость, где концентрация препарата достигает 30% от плазменной. При этом цитотоксическое действие у кетопрофена отсутствует, так как внутрь клеток данное вещество не проникает.

Особое внимание профессор Н.В. Чичасова уделила выраженной способности Кетонала уменьшать продолжительность и выраженность утренней скованности (клинического эквивалента синовиита). Ранее в ходе сравнительных испытаний различных НПВП с оценкой их влияния на морфологические проявления синовиита было выявлено, что помимо подавления воспалительно-экссудативных признаков только кетопрофен достоверно уменьшает пролиферативные и иммуно-морфологические проявления ревматоидного синовиита.

Известной проблемой применения нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях суставов является негативное воздействие данных средств на ткань хряща. НПВП могут влиять на дифференцировку хондроцитов и уменьшать выработку глюкозаминогликанов.

Наталья Владимировна Чичасова привела данные исследования подавления препаратами НПВП синтеза протеогликанов в культуре хондроцитов хряща кролика. В ходе работы культуры клеток подвергались воздействию диклофенака, индометацина, кетопрофена, пироксикама и сургама в различных концентрациях. Наибольшее подавление синтеза протеогликанов наблюдалось под влиянием больших (50–100 мкг/мл) доз диклофенака и индометацина. Единственным НПВП, не оказавшим негативного влияния на синтез протеогликанов, стал кетопрофен.

Наибольший вред этот эффект наносит пациентам, страдающим остеоартрозом. Именно поэтому, назначая им нестероидный противовоспалительный препарат, необходимо учитывать, насколько выражено влияние лекарственного средства на процессы синтеза в хрящевой ткани.

Важной особенностью любого лекарственного средства, влияющей как на фармакокинетику, так и на приверженность пациентов к терапии, является форма выпуска препарата. Недавно появившийся на рынке Кетонал Дуо представлен двумя видами пеллет: 60% капсул содержат быстро высвобождающееся действующее вещество (благодаря чему Кетонал Дуо обеспечивает быстрый анальгетический эффект), содержимое 40%

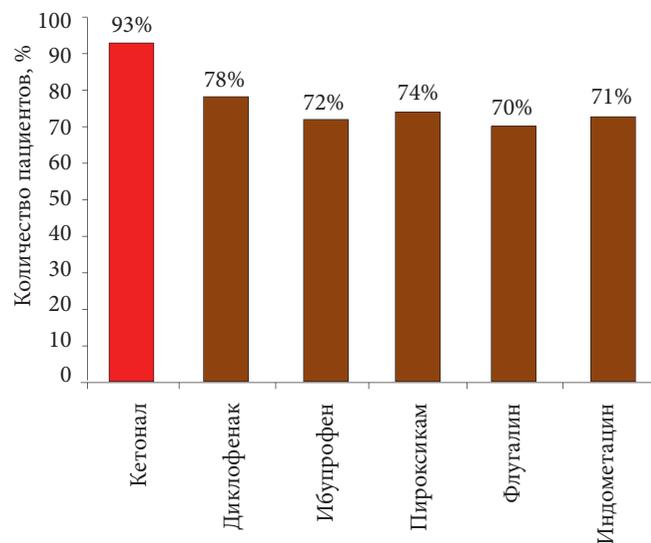


Рис. 1. Процент больных ревматоидным артритом, ответивших на лечение классическими НПВП

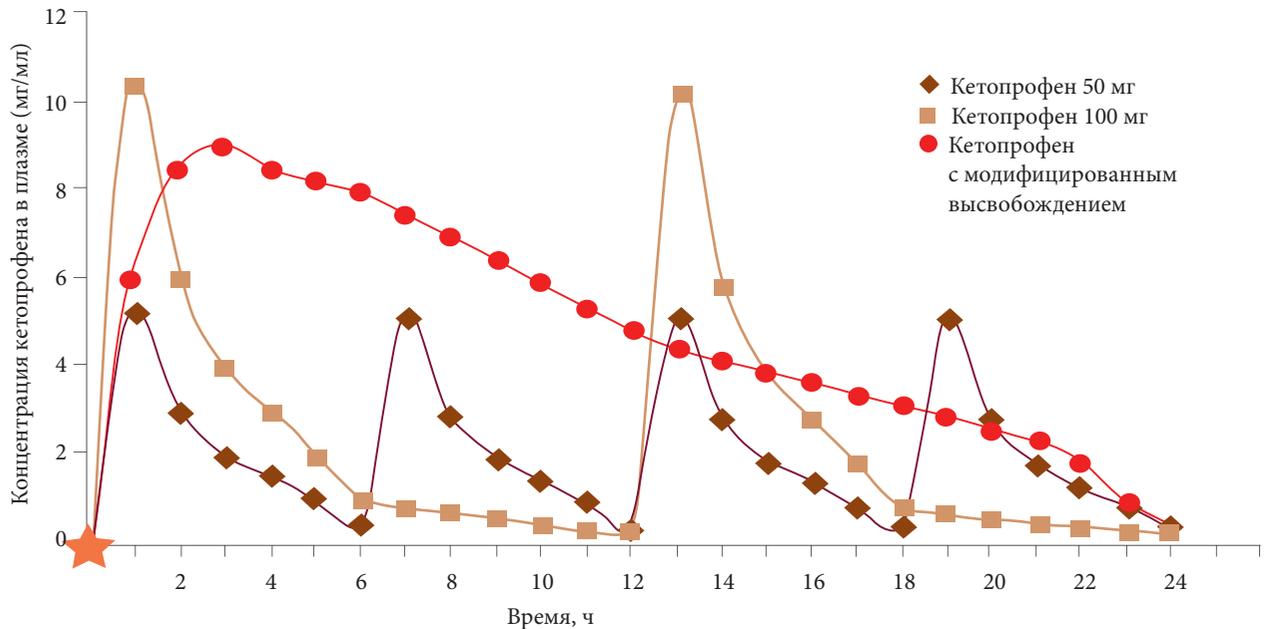
капсул растворяется медленно, продлевая анальгезирующий эффект и обеспечивая противовоспалительное действие препарата. При этом пиковая концентрация у данной формы кетопрофена ниже, чем у препарата Кетонал Форте, что уменьшает риск развития осложнений со стороны ЖКТ (рис. 2).

Исследование эффективности новой формы кетопрофена было проведено у 25 больных с гонартрозом, страдающих выраженными (не менее 40 мм по ВАШ) болями в области сустава и вынужденными принимать НПВП на протяжении как минимум 20 дней в течение месяца. Эффективность препарата оценивалась как лечащим врачом, так и самим пациентом, причем мнения распределились следующим образом: 62,5% врачей оценили эффект как «отличный», как «очень хороший» и «хороший» эффект был оценен соответственно в 16,7% и 20,8% случаев. Что же касается пациентов, 92% больных оценили эффективность препарата как «отличную» и «хорошую». В процессе исследования была выявлена интересная закономерность: в первые дни приема анальгезирующий эффект наступал через 3–4 часа после приема препарата и сохранялся на протяжении 12 часов, а через неделю после начала курса время наступления эффекта сократилось до 1–1,5 часов, а продолжительность действия увеличилась до 22 часов. Следовательно, для того чтобы эффект Кетонала Дуо проявился в полной мере, требуется некоторое – пусть и небольшое – время.

Завершая свое выступление, профессор Чичасова еще раз подчеркнула: в арсенале ревматологов появилась новая форма известного ЛС, соединившая в себе достоинства традиционного Кетонала с увеличенным временем действия. Учитывая высокий процент пациентов, отвечающих на терапию кетопрофеном, мы можем с уверенностью говорить о том, что Кетонал Дуо станет еще одним эффективным средством избавления ревматологических пациентов от боли.



Рис. 2. Динамика концентрации кетопрофена в плазме крови при использовании разных пероральных форм кетопрофена



Вопросы комплаентности терапии у ревматологических пациентов

Непременным условием эффективности терапии является выполнение пациентом назначений лечащего врача. Проблеме комплаентности терапии у пациентов ревматологического профиля было посвящено выступление заведующей лабораторией остеоартроза НИИ ревматологии, д. м. н. Л.И. АЛЕКСЕЕВОЙ.

К сожалению, согласно данным статистики, комплаентность ревматологических больных оставляет желать лучшего: ежедневно нарушают рекомендации 15% пациентов, еженедельно – 30%, один или два раза в месяц прием лекарства пропускает почти половина – 45% – больных. Если комплаентность достаточно легко выразить в цифрах как соотношение количества принятого пациентом лекарства к назначенному, то некомплаентность является более широким понятием. Больной может принять слишком большую дозу препарата, самостоятельно уменьшить ее или просто пить лекарство беспорядочно.

Основными причинами некомплаентности, по мнению Людмилы Ивановны Алексеевой, являются сложность режима дозирования, частый прием препарата, неясные назначения лечащего врача. Кроме того, в ряде случаев приему лекарственного средства препятствуют особенности образа жизни или поведения пациента – например, если больной не привык завтракать, а лекарство необходимо принимать с утра после еды. Но не менее, а порой и более значимым препятствием для выполнения назначений является недоверие к лекарственному средству или врачу, который его прописал.

Было проведено специальное исследование, целью которого стало изучение причин недостаточно высокой комплаентности среди больных с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. В ходе работы было установлено, что лишь одна треть пациентов никогда не забывают принять лекарство, 40% больных самостоятельно прекратили курс лечения из-за развития побочных эффектов, а 20% – из-за недостаточной, по мнению самих больных, эффективности препарата (рис. 3). Одной из причин такой ситуации может быть



Д. м. н. Л.И. Алексеева

недостаточно четкое объяснение врачами режима приема, сроков развития эффекта или побочных проявлений и т.д.

Побочные реакции могут развиваться на прием практически любого препарата, но в некоторых случаях па-

КЕТОНАЛ®

кетопрофен

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ



- **быстрый эффект и продолжительный контроль при болевом синдроме¹**
- **разнообразие форм для лечения любого вида боли**
- **доказанная эффективность² и безопасность³**



Реклама

α Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

1. Sarzi-Puttini P, et al., Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? Reumatismo, 2010;62(3):172-188.

2. Veys E.M, et al, 20 Years Experience with Ketoprofen, 1991; Scand J Rheumatol, Suppl, 90: 3-44

3. Arja Helin-Salmivaara et al, Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs:

A case-control study in a general population; Scandinavian Journal of Gastroenterology,

Jan 2007, Vol, 42, No, 8, pages 923-932

П №013942/01; П №013942/02; П №013942/03; П №013942/04; П №013942/05;
П №013942/06; ЛСР-008841/08-101108; ЛСР-010502/08-241208



N = 102 (70 РА и 32 СКВ)
Средний возраст – 48,5 лет
75% женщины и 25% мужчины

Только каждый третий говорил, что никогда не забывает принимать препарат
40% самостоятельно прекратили прием препарата из-за нежелательных явлений
20% самостоятельно прекратили прием препарата в связи с отсутствием эффекта

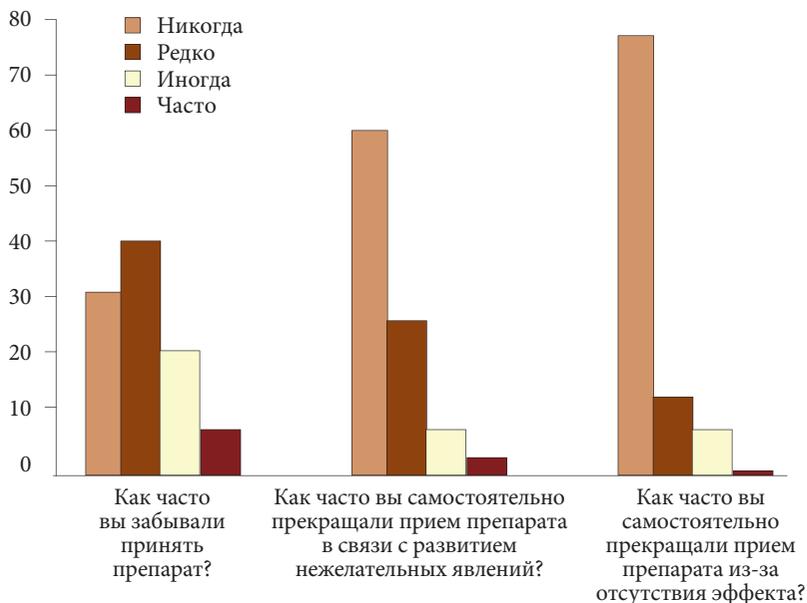


Рис. 3. Причины прекращения приема препаратов больными с ревматологическими заболеваниями

циент может отнести к побочным эффектам реакции, не только не представляющие угрозы для жизни и здоровья, но и не связанные с принимаемым лекарством. Очень важно достаточно четко объяснять больному, в какие сроки следует ожидать эффекта от данного препарата, поскольку он может прекратить его прием из-за недостаточной эффективности. Такая ситуация чаще всего возникает с базисными средствами для лечения ревматоидного артрита. Например, больной ожидал, что метотрексат начнет действовать через неделю, в то время как в действительности его эффективность можно оценивать только через три месяца после начала курса лечения.

Среди путей решения проблемы недостаточной комплаентности у ревматологических больных Л.И. Алексеева назвала разработку системы эффективного общения с пациентами, а также назначение максимально удобных в применении препаратов: лекарственных средств с низкой кратностью приема, способных решить несколько проблем пациента сразу, что позволит избежать полипрагмазии. При этом не следует забывать о важности своевременного и полного избавления пациента от боли, которая, в отсутствие адекватного лечения, довольно быстро приобретает черты хронического процесса, часто не коррелирующего с прогрессированием ревматического заболевания.

Наиболее востребованной группой препаратов для лечения болевого синдрома на сегодняшний день являются НПВП. Они не только препятствуют переходу боли в хроническую форму, но и воздействуют на некоторые патогенетические механизмы, уменьшая интенсивность воспалительных процессов в организме.

Индивидуальная чувствительность и ответ на тот или иной конкретный препарат весьма переменчивы; в последнее время появляются лекарственные средства, обладающие высокой эффективностью и отличающиеся удобством применения. К таким препаратам относится, например, Кетонал Дуо (рис. 4). Кетонал выпускается в нескольких формах, в том числе инъекционных и местных, что позволяет врачам назначать, например, инъекции и таблетки, содержащие одно и то же действующее вещество. Это приводит к снижению риска развития нежелательных явлений, которые существенно выше у больных, получающих более одного НПВП, даже если средства принимаются последовательно, а не одновременно.

Таким образом, Кетонал способствует повышению комплаентности у ревматологических пациентов, обладая быстрым анальгезирующим эффектом, выраженным противовоспалительным действием, хорошим профилем безопасности, допускающим длительное применение, и возможностью назначения пациенту нескольких форм препарата, содержащих одну и ту же молекулу.

Форма Кетонала с модифицированным высвобождением действующего вещества увеличивает удовлетворенность пациентов терапией

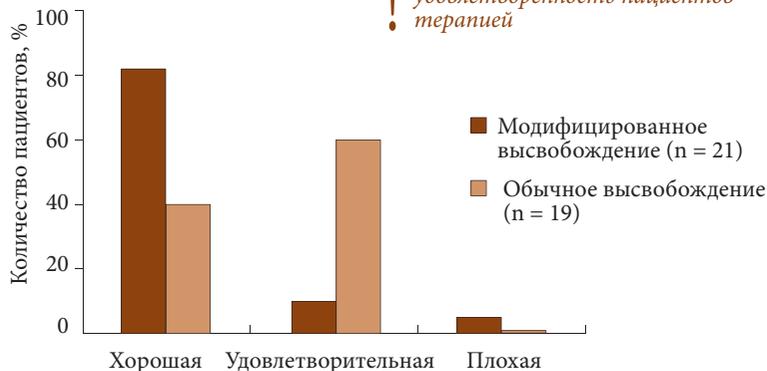


Рис. 4. Зависимость показателей комплаентности к терапии от формы ЛС у пациентов с ревматологическими заболеваниями



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

Нарушения сна у ревматологических больных: причины, диагностика, терапия

Работа симпозиума завершилась выступлением старшего научного сотрудника лаборатории системных ревматических заболеваний НИИ ревматологии, к. м. н. Т.А. ЛИСИЦЫНОЙ, которое было посвящено еще одной актуальной проблеме ревматологии: вопросам нарушения сна у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом.

Известно, что проблемы со сном периодически испытывают 40% общей популяции. При ревматических заболеваниях (РЗ), в частности при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ), нарушения сна выявляют примерно в два раза чаще. Из известных категорий расстройств сна, подтвержденных полисомнографическими исследованиями, при этих РЗ часто встречаются: фрагментарный сон, синдром обструктивного апноэ во сне, двигательные нарушения во сне, а именно синдром беспокойных ног, а также нарколепсия у больных СКВ. Не стоит забывать, что серьезный дефицит сна неблагоприятно влияет на жизненный прогноз, увеличивая риск смерти более чем в полтора раза.

Отмечено, что нарушения сна при РЗ в большей степени связаны с высокой воспалительной активностью, выраженностью боли, а также с частыми (до 80%) при РЗ депрессивными и астеническими расстройствами (рис. 5). В настоящее время широко обсуждается проблема взаимосвязи нарушений сна, депрессии, боли, депривации сна, а также активности РЗ с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов. При этом одно из центральных мест в патогенезе нарушений сна у больных РА и СКВ отводится дисфункции нейроиммунной регуляции.

Нарушения сна существенно снижают качество жизни больных РЗ и осложняют течение болезни, поэтому поиск безопасных и эффективных методов их коррекции является одной из наиболее актуальных задач комплексного лечения. Фармакотерапия нарушений сна при РЗ должна проводиться при их сохранении в условиях адекватной базисной и противовоспалительной терапии основного заболевания и при отсутствии тревожно-депрессивной симптоматики, требующей назначения антидепрессантов.

Применение препаратов из группы небензодиазепиновых агонистов бензодиазепиновых рецепторов является одним из наиболее эффективных и безопасных современных способов кратковременной терапии нарушений сна у больных РЗ. К данной группе препаратов, в частности, относится золпидем (Санвал), нашедший широкое применение в общей медицинской практике. Данный препарат соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным гипнотикам: он способствует быстрому наступлению и поддержа-

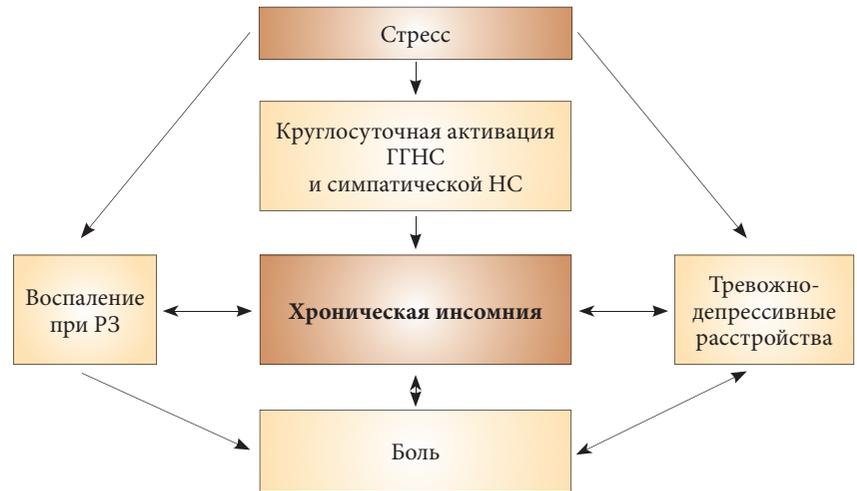
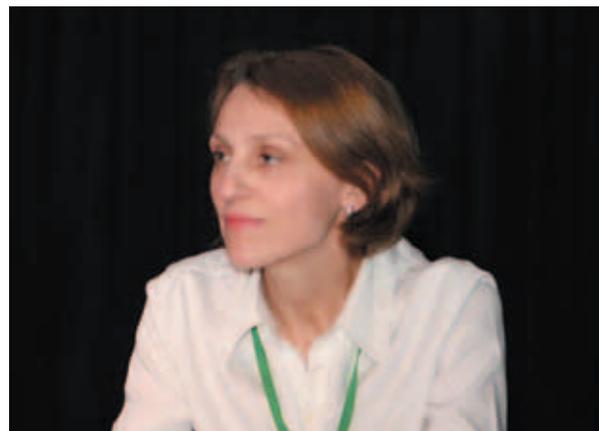


Рис. 5. Патогенез нарушений сна при ревматических заболеваниях

нию сна, не вызывая наутро ощущения вялости, усталости или разбитости; практически не имеет побочных эффектов, не вызывает привыкания, способствует социальной адаптации пациента и может применяться по потребности.

В НИИ ревматологии было проведено исследование эффективности и безопасности данного препарата, в



К. м. н.
Т.А. Лисицына

ходе которого отмечены 100-процентная эффективность в отношении нормализации сна и хорошая переносимость (у 93%) Санвала. Кроме того, было установлено, что на фоне нормализации сна уменьшается и болевой синдром, представляющий собой одну из главных проблем ревматологических пациентов.

Можно с уверенностью говорить, что сочетание грамотно подобранных симптоматических и патогенетических средств, а также средств, нормализующих сон, способно существенно повысить качество жизни ревматологических пациентов. Более того, адекватная терапия может помочь не только уменьшить болевые ощущения, но и улучшить общее самочувствие и продлить активный период жизни на долгие годы. ☺



Актуальные вопросы рациональной терапии ревматических заболеваний

Боли в суставах, позвоночнике и околоуставных мягких тканях встречаются более чем у 30% населения земного шара и классифицируются как ревматические. Заболевания опорно-двигательного аппарата являются одной из ведущих причин нетрудоспособности и инвалидности, а вопросы успешного лечения таких пациентов приобретают все большую актуальность для практикующих врачей.

Как эффективно и безопасно купировать болевой синдром – этой теме был посвящен сателлитный симпозиум «Рациональная терапия ревматических заболеваний», организованный компанией «Гедеон Рихтер». Симпозиум состоялся в рамках II Всероссийского конгресса ревматологов России, проходившего 25–29 апреля 2011 г. в Ярославле.

Лечение боли. От теории к практике

Как отметила в начале своего выступления доктор медицинских наук Л.И. АЛЕКСЕЕВА (НИИ ревматологии РАМН), остеоартроз остается самой распространенной среди ревматических заболеваний патологией, которая характеризуется выраженным болевым синдромом. Между тем боль требует пристального внимания со стороны врачей самых разных специальностей, поскольку является симптомом многих болезней и существенно влияет на



Д. м. н.
Л.И. Алексеева

жизнь пациентов. «Международная ассоциация по изучению боли дает следующее определение: боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с текущим или потенциальным

повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения», – уточнила докладчик. Эпидемиология боли хорошо изучена. Данные, полученные профессором Н. Breivik в результате анкетирования 50 тыс. респондентов на предмет наличия или отсутствия у них боли, позволили сделать следующие выводы: боль является второй по частоте причиной временной нетрудоспособности и пятой по частоте причиной госпитализации; боль ежегодно возникает у 25–40% населения и вызывает длительную утрату трудоспособности у 4% населения планеты.

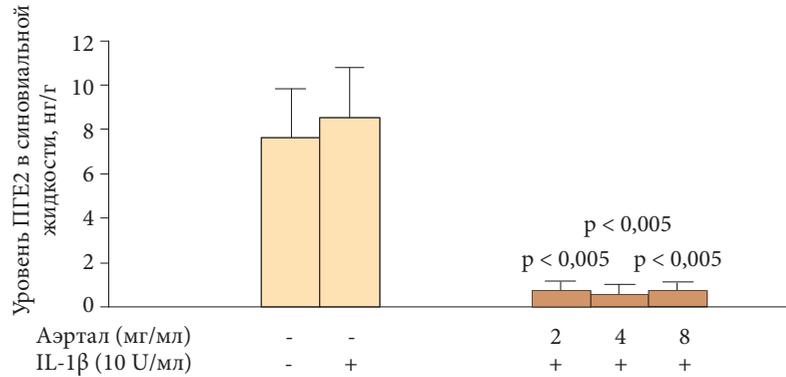
Самая распространенная локализация боли отмечается в спине и суставах. Болевой синдром характерен для таких ревматических заболеваний, как остеоартроз, ревматоидный артрит, остеопороз, микрористаллические артриты, серонегативные спондилоартропатии. Механизмы формирования боли подразделяются на центральные (таламус, передняя доля) и периферические (сенситизация, брадикинин, простагландины, гистамин, субстанция Р). Терапия боли проводится с учетом ее механизма, желательно на ранней стадии, чтобы она не перешла в хроническую, и для предупреждения развития психогенной и нейропатической боли.

Для лечения боли применяются симптомно-модифицирующие препараты. Среди них наиболее широкое применение получили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Позитивное влияние НПВП на течение ряда ревматических заболеваний, в том числе остеоартроза, определяется их противовоспалительным эффектом и выраженным анальгетическим действием, что позволяет существенно уменьшить болевой синдром в суставах, увеличить физическую активность пациента и в конечном счете улучшить качество его жизни. Однако разнонаправленность биологического дей-

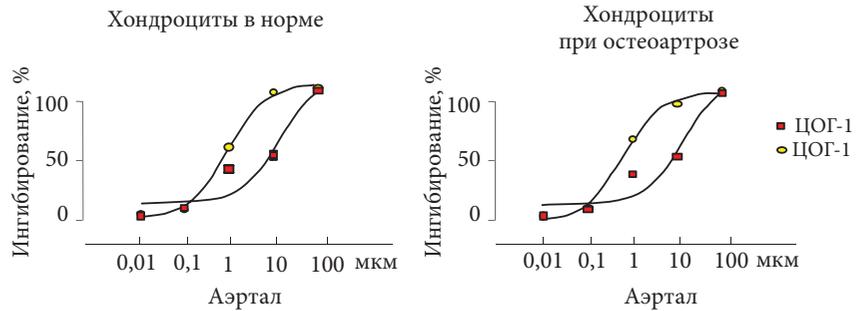


Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

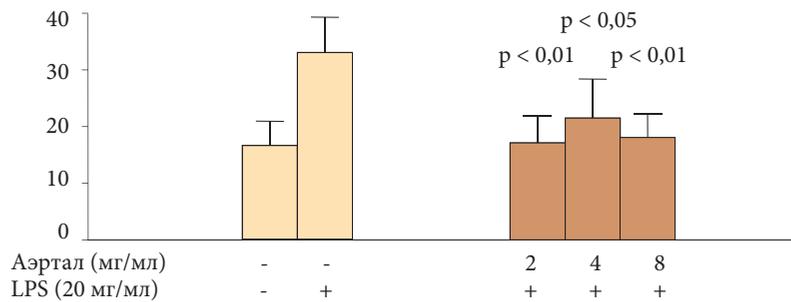
Основной механизм действия НПВП – подавление ЦОГ – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты в ПГ*



Ацеклофенак ингибирует ЦОГ-1 (продуцирует физиологические ПГ) и ЦОГ-2 (продуцирует провоспалительные ПГ), но преимущественно – ЦОГ-2, приближаясь к селективным НПВП**



Ингибирует синтез воспалительных цитокинов – например, IL-1β, который подавляет синтез хондроцитов и активизирует деградацию хряща*



НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ЦОГ – циклооксигеназа, ПГ – простагландины.

Рис. 1. Многокомпонентное действие Аэртала на воспаление

ствия НПВП объясняет не только их противовоспалительное действие, но и определенный спектр класс-специфических осложнений, которые возникают на фоне их приема. Так, одним из серьезных побочных эффектов, связанных с подавлением активности ЦОГ-1 неселективными НПВП, является развитие НПВП-индуцированных гастропатий, проявляющихся эрозиями и язвами антрального отдела

желудка. Тем не менее, уверена Л.В. Алексеева, при грамотном назначении препаратов некоторых рисков можно избежать. «При индивидуальном подборе НПВП нам следует учитывать анальгетический эффект препарата, индивидуальный риск развития поражения ЖКТ и нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Основными факторами риска являются пожилой возраст (старше

* Martel-Pelletier J., Cloutier J.-M., Pelletier J.-P. Effects of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis // Clin. Drug Invest. 1997. Vol. 14. № 3. P. 226–232.

** Maneiro E., López-Armada M.J., Fernández-Sueiro J.L., Lema B., Galdo F., Blanco F.J. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 12. P. 2692–2699.

Ревматология



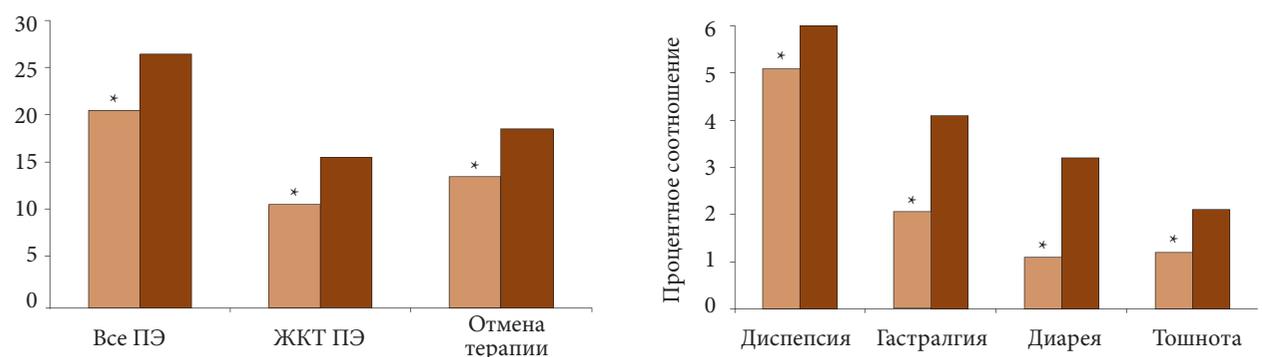
65 лет), наличие в анамнезе язвенной болезни, длительный прием высоких доз НПВП, одновременное применение двух и более НПВП, прием НПВП и гормонов, курение и др. В последних международных рекомендациях по лечению больных остеоартрозом говорится о том, что терапию необходимо проводить минимально эффективными дозами и в короткий период времени», – пояснила докладчик. Говоря о современных способах медикаментозного лечения ревматических воспалительных заболеваний с болевыми синдромами, Л.И. Алексеева остановилась на ацеклофенаке (Аэртал), обладающем многокомпонентным воздействием на воспаление (рис. 1). Как известно, основной принцип действия НПВП заключается в подавлении циклооксигеназы (ЦОГ) – клеточного фермента синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты. Аэртал ингибирует ЦОГ-1 (синтез физиологических ПГ) и ЦОГ-2 (синтез провоспалительных ПГ). При этом Аэртал преимущественно ингибирует ЦОГ-2, приближаясь к селективным НПВП. Аэртал ингибирует синтез воспалительных цитокинов, например IL-1 β , который подавляет пролиферацию хондроцитов и активизирует деградацию хряща. «Клиническая эффективность Аэртала доказана в 132 опубликованных клинических исследованиях и подтверждена повседневной практикой», – констатировала Л.И. Алексеева. Данные многочисленных исследований продемонстрировали способность Аэртала

быстро снимать болевые ощущения и при этом не повреждать желудочно-кишечный тракт, что характерно практически для всех НПВП. Так, в исследованиях SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) принимали участие 10 142 больных, страдающих ревматоидным артритом, остеоартрозом и анкилозирующим спондилартритом, причем 7890 пациентов принимали Аэртал, 2252 – диклофенак. Исследователями была проанализирована частота развития побочных эффектов со стороны органов ЖКТ. Результаты исследования свидетельствовали о лучшем профиле переносимости Аэртала в сравнении с диклофенаком (рис. 2). Таким образом, применение Аэртала сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью. Его эффективность при острой и хронической боли, а также хорошая переносимость обусловили приверженность 95% больных к лечению Аэрталом. Обладающий многокомпонентным действием на воспаление, Аэртал не оказывает повреждающего влияния на хрящ, а, наоборот, обладает хондропротективным действием. Как отметила Л.И. Алексеева, остеоартроз – это органная патология, когда в процесс вовлекаются абсолютно все ткани сустава. Четко доказано, что раздражение болевых рецепторов (ноцицепторов) провоцирует формирование болевого импульса и активацию спинальных нейронов, что приводит к рефлекторному сокращению соответствующих групп мышц и дополнительной

10142 пациента с РА, АС, ОА
Плановые визиты к врачу осуществлялись на 1, 6 и 12-м месяцах исследования

Исследование SAMM
(Safety Assessment of
Marketed Medicines)

■ Аэртал 100 мг x 2 раза в день ■ Диклофенак 75 мг x 2 раза в день



* p < 0,05

РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилартрит, ОА – остеоартроз; ПЭ – побочные эффекты; ЖКТ ПЭ – побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Рис. 2. Сравнение частоты побочных эффектов, желудочно-кишечных нарушений, отмены терапии из-за побочных реакций при лечении Аэрталом и диклофенаком в исследовании SAMM^o

^o Huskisson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 2000. Vol. 7. № 1. P. 1–7.



Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

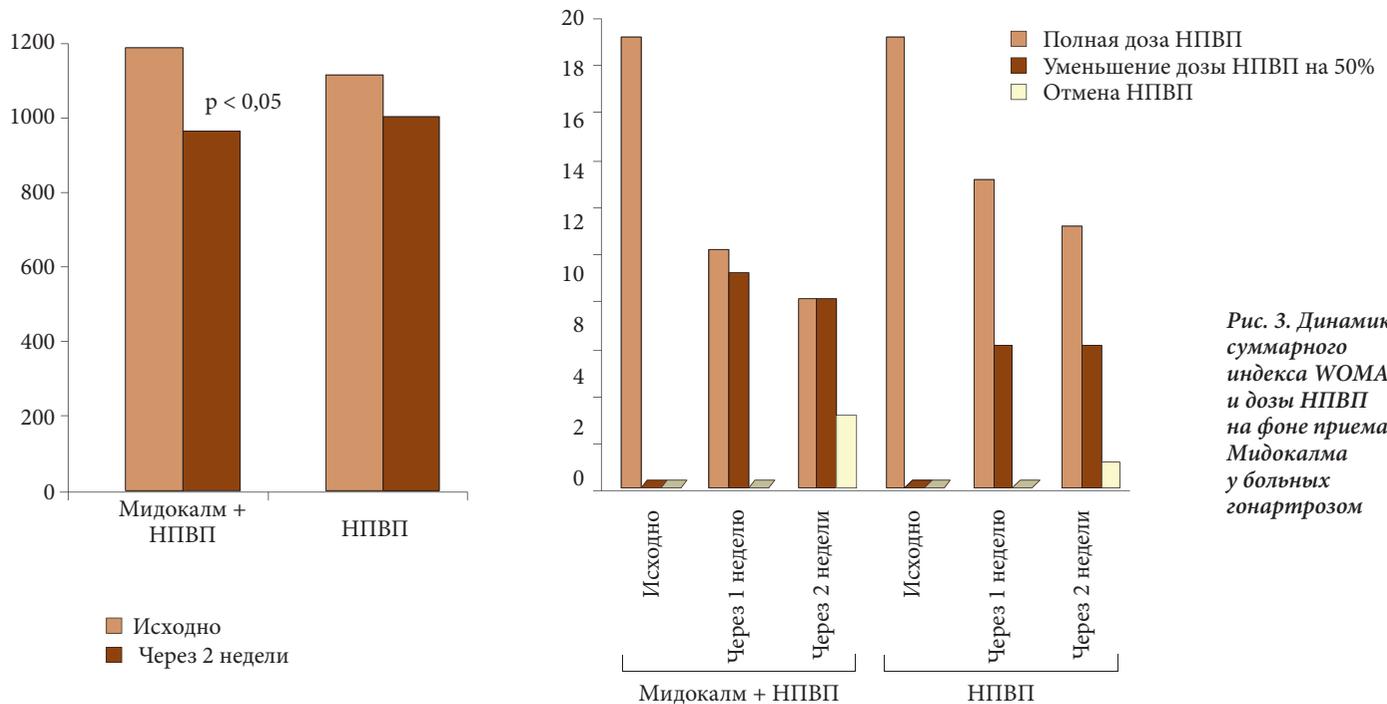


Рис. 3. Динамика суммарного индекса WOMAC и дозы НПВП на фоне приема Мидокалма у больных гонартрозом

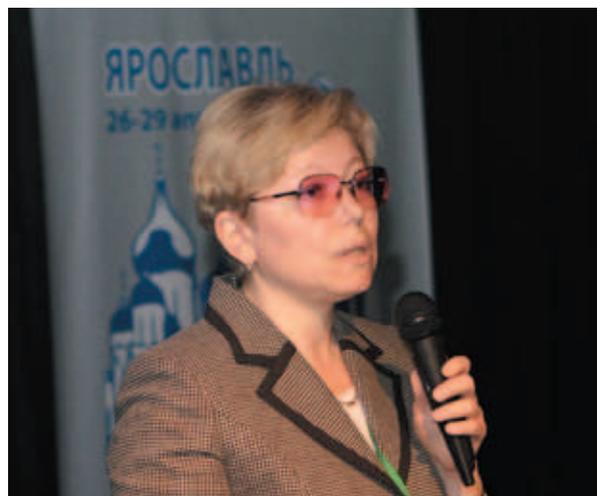
стимуляции болевых рецепторов. Этот замкнутый круг поддерживает болевой синдром, поэтому в рекомендации по лечению остеоартроза была включена группа миорелаксантов. «В НИИ ревматологии было проведено исследование эффективности миорелаксанта Мидокалм. Мы назначали больным остеоартрозом с выраженной болью Мидокалм перорально по 150 мг 3 раза в день в сочетании с НПВП. Оказалось, что противоболевой эффект от такой сочетанной терапии возникает достоверно быстрее», – отметила Л.И. Алексеева. Следует отметить, что у части пациентов на фоне приема Мидокалма необходимость в приеме НПВП вскоре исчезла (рис. 3).

Такую сочетанную терапию следует проводить курсом в 10–14 дней с обязательным наблюдением за болевым синдромом.

Завершая выступление, Л.И. Алексеева подчеркнула, что для врачей-практиков лечение боли при остеоартрозе и других ревматических заболеваниях представляет собой довольно сложную, но осуществимую задачу. Во-первых, при гетерогенном заболевании с непредсказуемым течением, каким является остеоартроз, очень важно помнить, что терапия должна сопровождаться только минимальными нежелательными эффектами. Во-вторых, отсутствует единый алгоритм лечения, так как существуют индивидуальные различия в течении болезни. Таким образом, прежде чем назначить терапию, необходимо тщательно собрать и проанализировать анамнез. А лечение больных следует рассматривать с учетом оценки соотношения «польза – риск» от проводимой терапии.

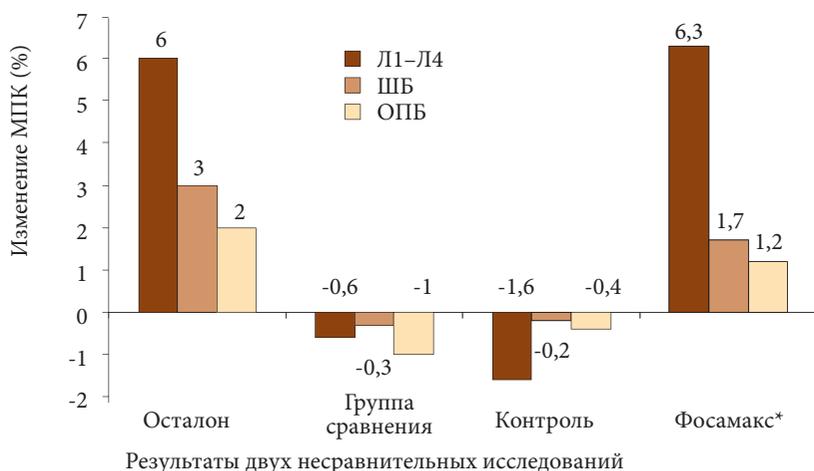
Лечение постменопаузального остеопороза в реальной клинической практике

Постменопаузальный остеопороз (ОП) характеризуется прогрессирующей потерей костной массы у женщин после прекращения менструаций, причиной его развития является дефицит эстрогенов.



К. м. н.
О.А. Никитинская

По словам О.А. НИКИТИНСКОЙ (старший научный сотрудник лаборатории остеопороза НИИ ревматологии РАМН, к. м. н.), основной целью терапевтического вмешательства при постменопаузаль-



МПК – минеральная плотность ткани; Л1-Л4 – позвонки поясничного отдела позвоночника; ШБ – шейка бедренной кости; ОПБ – проксимальный отдел бедренной кости.

Рис. 4. Динамика МПК за 12 месяцев наблюдения

* Торонцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Результаты изучения эффективности ежедневного приема алендроната (Фосамакс®) у больных первичным остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 1. С. 22–25.

Таблица 1. Изменение качества жизни по ВАШ у пациенток на фоне терапии Осталоном и в группах сравнения

Группа	Визит 0 мес.	Визит 12 мес.	р
Осталон	61,5 ± 17,3	68,8 ± 14,2	0,008
сравнения	60,1 ± 17,1	60,3 ± 17,6	0,9
контроль	63,6 ± 14,3	61,8 ± 12,4	0,33

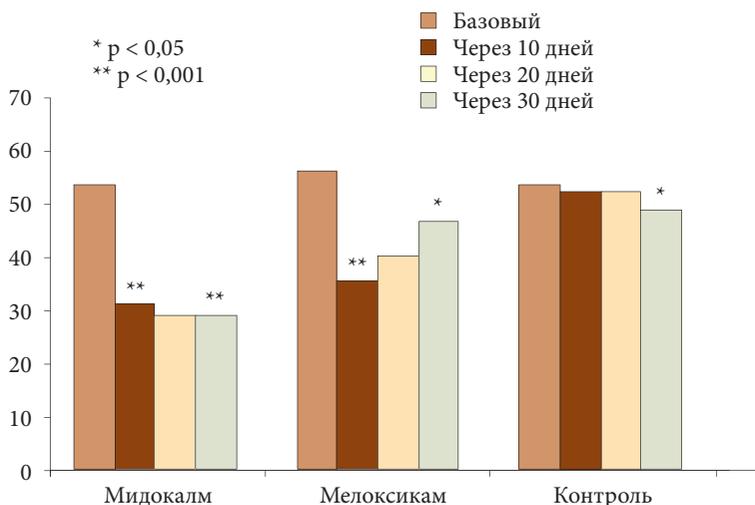


Рис. 5. Динамика болевого синдрома на фоне лечения Мидокалмом и мелоксикамом

ном ОП является нормализация процесса костного ремоделирования, которая приводит к стабилизации или увеличению минеральной плотности ткани (МПК), улучшению структуры кости и снижению частоты новых переломов. Клинически это проявляется уменьшением болевого синдрома, но лишь при длительно продолжающемся лечении. В реальной клинической практике требуется более быстрое купирование боли. Большинство патогенетических препаратов, замедляющих костную резорбцию, как, например, алендронат, доказали свою эффективность в снижении болевого синдрома. Причем высокую эффективность показали как оригинальные препараты, так и их аналоги.

О.А. Никитинская познакомила участников симпозиума с результатами наблюдения за применением в клинической практике препарата Осталон (алендроната натрия тригидрат) у пациенток с постменопаузальным ОП. Исследователи разделили пациенток в возрасте 51–75 лет на две группы: в основную вошли 30 больных, которым назначали Осталон + кальций и витамин D, в группу сравнения – 15 пациенток, которым назначали кальций и витамин D. Группу контроля составили 50 женщин, не страдающих остеопорозом. Методы исследования включали: денситометрию (DEXA) МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости; маркеры костного отдела; биохимические анализы крови (общий кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин); унифицированный вопросник, вопросник качества жизни EQ-5D. Цель исследования состояла в оценке эффективности влияния Осталона на стабилизацию МПК, дальнейшее влияние терапии на снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни пациенток. «В результате этого исследования было доказано, что Осталон стимулирует увеличение минеральной плотности ткани», – отметила докладчик. Основываясь на результатах анализа двух несравнительных исследований, она также констатировала, что эффективность Осталона не отличается от оригинального препарата Фосамакс (рис. 4).

При этом докладчик подчеркнула: если влияние препаратов на минеральную плотность в поясничном отделе позвоночника было одинаковым, то воздействие Осталона на повышение МПК в проксимальном отделе бедренной кости, в том числе и в шейке бедренной кости, было несколько выше, чем у Фосамакса. Оценка динамики болевого синдрома в различных отделах позвоночника на фоне терапии выявила тенденцию к снижению болевой симптоматики в грудном отделе позвоночника у пациенток, принимавших Осталон, и явное уменьшение болевого синдрома в поясничном отделе после 12-месячного курса терапии этим препаратом. «При оценке изменения качества жизни по визуально-аналоговой шкале мы установили, что у пациенток, которые получали терапию Осталоном,



Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

достоверно улучшилось качество жизни и уменьшилась болевая симптоматика. Этого мы не наблюдали ни в группе сравнения, ни в контрольной группе здоровых женщин», – уточнила О.А. Никитинская (табл. 1).

Немаловажным является тот факт, что 67% пациенток, принимавших Осталон, отмечали очень хорошую переносимость препарата. Боль не является специфическим симптомом для остеопороза. Как известно, остеопороз развивается постепенно и нередко выявляется уже после низкоэнергетических переломов. Боль в спине при переломах позвонков может быть как острой (с иррадиацией в грудную клетку, брюшную полость, бедро), но не сопровождающейся неврологическим дефицитом, так и хронической (при постепенном оседании тел позвонков, множественных компрессионных переломах, увеличивающемся кифозе). Переломы позвонков в сочетании с болью ограничивают возможности больных в повседневной жизни, из-за усиления кифоза теряется ортостатическая стабильность. К другим причинам болевого синдрома у женщин в постменопаузе можно отнести первично дегенеративные изменения позвоночника, воспалительные поражения позвоночника, злокачественные новообразования, патологию внутренних органов. Как правило, врачам в повседневной практике приходится сталкиваться с хронической болью, причины которой могут быть разнообразными. В этой ситуации возникает необходимость назначения дополнительных лекарственных препаратов для купирования боли – НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2, миорелаксантов центрального действия, которые практически продемонстрировали отсутствие неблагоприятных явлений.

О.А. Никитинская представила результаты проведенного в НИИ ревматологии исследования. Цель исследования – оценить эффективность и переносимость десятидневного курса терапии Мидокалмом при хроническом БС у больных ОП в сравнении с таким же по длительности курсом лечения НПВП. В исследование было включено 60 женщин с болью в спине и доказанным остеопорозом в возрасте 50–85 лет. Они были разделены на три группы по 20 человек в каждой. Участницы первой группы получали Мидокалм по 150 мг 3 раза в день. Участницы второй – мелоксикам по 15 мг/сутки. Участницы третьей – контрольной – группы не получали симптоматического лечения боли. Оценка данных включала следующие параметры: динамика болевого синдрома по ВАШ в позвоночнике; необходимость принятия горизонтального положения (сколько раз в сутки) и продолжительность нахождения в горизонтальном положении; оценка физической активности и ограничения подвижности по специальной анкете в баллах, опросникам состояния здоровья EQ-5D и Освестри (опросник для оценки функциональных нарушений при БС). Анализ указанных параметров проводили до начала наблюдения и через 10 дней тера-

пии, а также через 20 и 30 дней с помощью телефонного опроса. Пациентки, которые были включены в исследование, имели одинаковые исходные параметры. Оценка болевого синдрома грудного и поясничного отделов позвоночника после терапии показала его достоверное снижение на фоне приема Мидокалма и мелоксикама (рис. 5).

Однако снижение болевого синдрома на фоне приема Мидокалма было более выраженным, нежели при терапии мелоксикамом. «Снижение болевого синдрома приводило к тому, что наши пациенты, принимавшие препараты Мидокалм и мелоксикам, отмечали улучшение качества жизни по всем 10 доменам в анкете. Пациенты, не получавшие терапию данными препаратами, не продемонстрировали изменения качества жизни. Та же ситуация наблюдалась и при оценке состояния здоровья по опроснику EQ-5D: у пациентов, получивших терапию Мидокалмом и мелоксикамом, в конце нашего наблюдения наметилась четкая тенденция к улучшению состояния здоровья, а 60% из них имели значительное снижение болевого синдрома по ВАШ. Эффективность терапии данными препаратами в качестве симптоматического лечения отметили более 50% больных», – подчеркнула О.А. Никитинская. В заключение она добавила, что в реальной клинической практике врачи часто сталкиваются с проблемой боли в спине и нарушениями функциональной активности у пациентов с остеопорозом, что, безусловно, приводит к снижению качества жизни больных. В этой связи купирование или хотя бы уменьшение выраженности болевого синдрома является одной из основных задач лечения пациентов с остеопорозом и болевым синдромом позвоночника.

Биопатология позвоночника у пожилых пациентов

В начале своего доклада профессор В.В. ЦУРКО (кафедра гематологии и гериатрии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. м. н.) дал следующее определение позвоночника: это сложная функционально-анатомическая конструкция, выполняющая опорную функцию и обеспечивающая механическую стабильность движения. При соединении с костями таза позвоночник приобретает большую устойчивость, особенно в поясничном отделе, на который приходится 75–80% нагрузки, что позволяет совершать сложные движения.

Старение является закономерным общим биологическим процессом, к его маркерам относятся потеря мышечной силы и массы, снижение минеральной плотности кости, усиление склеротических процессов, снижение памяти, ареактивность и возрастная инволюция органов и тканей. Старение связано с дистрофическими изменениями в тканях и фиброзом, что



II Всероссийский конгресс ревматологов России

проявляется остеосклерозом и остеопорозом, заметно снижающими функциональные возможности позвоночника, и определяет физическое состояние человека



Профессор
В.В. Цурко

пожилого и старческого возраста. Потеря эластичности межпозвонковых дисков, фасеточных суставов и сухожильно-мышечного аппарата с формированием шейного и поясничного лордоза, а также грудного и крестцового кифоза приводит к перераспределению нагрузки на позвоночник. Эти изменения провоцируют патологическое мышечное напряжение и приводят к ограничению подвижности позвоночника. «Нарушение осанки, нарушение биомеханики движения, конечно, ведут к компрессионному синдрому, ишемии спинного мозга, развитию оксидантного стресса, образованию простагландинов, провоспалительных агентов и формированию боли», – отметил докладчик. Фасеточный синдром (ФС) имеет важное значение у лиц пожилого возраста: частота ФС с хронической болью в поясничной области составляет до 60%. Боль при ФС не усиливается при кашле, при максимальном разгибании позвоночника, наклоне туловища вперед, максимальном наклоне вперед и выпрямлении, при разгибательно-вращательных движениях, боль уменьшается в положении лежа. Первой ступенью лечения боли в спине являются НПВП, а препаратом выбора, по мнению профессора В.В. Цурко, – Аэртал (ацеклофенак). Докладчик рассказал участникам симпозиума о своем опыте применения Аэртала в лечении фасеточного синдрома. Было пролечено 72 больных в возрасте 55–69 лет (61 мужчина, 11 женщин) с болью в спине, обусловленной поражением фасеточных суставов. Диагноз подтверждался данными рентгенологического исследования, в том числе МРТ и КТ. Критериями исключения были: возраст 71 год и старше, переломы позвонков, опухоли и инфаркт миокарда в

анамнезе, нестабильная стенокардия, недостаточность кровообращения II–IV функционального класса по NYHA. Аэртал назначался пациентам по 100 мг 2 раза в день, при уменьшении боли на 50% – 100 мг в день. Период лечения составлял 14 дней у 69 пациентов из 72 (3 больных выбыли из исследования по причине, не связанной с приемом препарата). Обезболивающий эффект на фоне приема препарата наступал достаточно быстро (в среднем через 1 час после первого приема) и продолжался весь период наблюдения. Во время 1-го визита к врачу степень выраженности боли была оценена как тяжелая у 25% больных, во время 2-го визита (3-й день приема препарата) – у 10%, при 3-м визите – лишь у 3%. Следует также отметить, что у 21 из 69 пациентов на 6-й день терапии доза Аэртала была уменьшена с 200 до 100 мг в сутки. «Знание особенностей развития боли в спине у больных пожилого возраста имеет огромное значение для профилактики инвалидизации и улучшения качества жизни. Перво-

Первой ступенью лечения боли в спине являются НПВП, а препаратом выбора – Аэртал (ацеклофенак). Отечественный опыт применения Аэртала доказал его высокую эффективность в сочетании с хорошей переносимостью, что позволяет широко рекомендовать этот препарат для лечения боли в спине.

очередным в терапии фасеточного синдрома является назначение НПВП. Отечественный опыт применения Аэртала доказал его высокую эффективность в сочетании с хорошей переносимостью, что позволяет широко рекомендовать этот препарат для лечения боли в спине», – такие выводы сделал профессор В.В. Цурко, завершая свое выступление.

Вместо заключения. Проблема боли остается одной из самых актуальных и трудных в современном здравоохранении, поскольку она имеет крайне неблагоприятные не только медицинские, но и социально-экономические последствия. Докладчики, основываясь на данных доказательной медицины, отметили в своих выступлениях, что препараты Аэртал, Мидокалм, Осталон обладают высокой эффективностью и хорошей переносимостью, что делает их оптимальным выбором при лечении пациентов с хронической болью при различных ревматических заболеваниях. ☺



АЭРТАЛ®

ацеклофенак

Новое поколение золотого стандарта НПВП



П N013504/01



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Аэртал® обладает прекрасной ЖКТ-переносимостью из-за незначительного угнетения простагландинов слизистой желудка.¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Уникальный многофакторный механизм действия на целый ряд медиаторов воспаления.²
Оказывает хондропротективное действие.³



КОМФОРТНАЯ ТЕРАПИЯ

Позитивная оценка препарата Аэртал® пациентами — более 90%.
Общее количество пациентов, прошедших лечение, составило 96,6 миллионов за 15 лет.⁴

1. Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94(1): 13-18. 2. Насонова В.А. Ацеклофенак - эффективность и безопасность. РМЖ, том 11, №5, 2003 г. 3. Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. 2000. 4. Lemme et al. Patient and Physician satisfaction with ACF Results of the European observational cohort study. Current Med. Res. And Op. Vol 18(3); 2002:146-153



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



Актуальные возможности терапии пациентов с остеоартрозом и сопутствующей патологией

Во время II Всероссийского конгресса ревматологов России, собравшего свыше 700 ведущих российских и зарубежных специалистов, были проведены пленарные заседания, научные симпозиумы, круглые столы.

27 апреля 2011 г. состоялся сателлитный симпозиум (с международным участием) компании «Ферросан Интернейшнл А/С» (Дания), посвященный вопросам безопасности терапии пациентов с остеоартрозом и коморбидностью. Итоги работы симпозиума мы попросили подвести его председателя профессора Льва Николаевича ДЕНИСОВА (НИИ ревматологии РАМН).



Профессор В. Глуστοхович, Польша, Варшава, и профессор Л.Н. Денисов, Россия, Москва (слева направо)

В рамках симпозиума обсуждался российский и зарубежный опыт применения нового лекарственного средства на основе двух экстрактов имбиря – препарата Зинаксин, который предназначен для лечения дегенеративных заболеваний суставов. Докладчики отметили, что в практике ревматолога часто встречаются пациенты с остеоартрозом (ОА) и сопутствующей

патологией, такой как артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, ожирение, патология желудочно-кишечного тракта. Терапия таких пациентов требует определенной осторожности и особого подхода со стороны ревматолога.

Важной составляющей работы симпозиума явился обмен международным опытом в терапии пациентов с ОА, в том числе с применением препарата Зинаксин. Активное участие в работе симпозиума принял главный ревматолог Польши, профессор Витольд ТЛУСТОХОВИЧ (Witold Tlustochowicz). В своем докладе «Современные биотехнологии в терапии остеоартроза» он подчеркнул, что остеоартроз касается всех образующих сустав структур, в том числе хряща, синовиальной оболочки, связок и субхондральной кости. Во время обострения болезни в синовиальной оболочке развивается воспалительный процесс, но меньшей интенсивности, чем в случае ревматического воспаления суставов. Такие состав-

ляющие хряща, как гиалуронат, фибронектин, коллаген и другие, высвобождаются из него и стимулируют рецепторы CD44 и TLR2/4 на хондроцитах, синовиоцитах и остеоцитах. В результате стимуляции MAP-киназ и транскриптивных факторов в ядре происходит перепроизводство интерлейкинов: 1, 8, 15, TNF- α , TGF- β , металлопротеаз (коллагеназы) и агреканызы, простагландинов и окислов азота. Это вызывает затяжной иммунологический ответ, и в результате развиваются хроническое воспаление и ремоделинг всех тканей сустава. Наряду с тем, что в клинической практике используются общепринятые методы терапии ОА, продолжается поиск новых препаратов с высоким уровнем безопасности. В частности, это обусловлено данными о спорной эффективности препаратов группы SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Одним из таких новых лекарственных средств является Зинаксин – препарат, который существенно влияет на клинические проявления остеоартроза. Были представлены результаты шестинедельного рандомизированного параллельного плацебоконтролируемого исследования¹, в котором участвовали 250 пациентов с ОА коленного сустава и была доказана высокая клиническая эффективность и безопасность препарата. Профессор В. Глуστοхович также отметил, что такие средства, как Зинаксин, становятся важным дополнением к мульти-модальной терапии ОА, особенно у пациентов с коморбидными состояниями.



Сателлитный симпозиум компании «Ферросан Интернейшнл А/С»

Доклад к. м. н. И.С. ДЫДЫКИНОЙ (НИИ ревматологии РАМН) затронул такую важную тему, как «Проблема коморбидности, полипрагмазии и безопасности при остеоартрозе». Ирина Степановна подчеркнула необходимость для каждого врача фокусироваться на безопасности лечения пациента с ОА и коморбидностью, отметила важную особенность препарата Зинаксин – его безопасный профиль и отсутствие побочных эффектов, присущих нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Совместное назначение натурального лекарственного препарата Зинаксин и НПВП способствует снижению дозировки и времени приема НПВП. И.С. Дыдыкина рекомендовала практикующим врачам использовать препарат Зинаксин в комплексной терапии пациентов с ОА на протяжении длительного времени, возможно, до шести месяцев и даже года.

Сообщение к. м. н. Е.С. ЦВЕТКОВОЙ (НИИ ревматологии РАМН) было посвящено новым возможностям противовоспалительной терапии остеоартроза. Елена Сергеевна продолжила дискуссию, подчеркнув, что, несмотря на определенный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении ОА, проблемы, связанные с безопасностью лекарственных средств, сохраняются. НПВП широко применяются при ОА, однако риск развития нежелательных явлений – со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и других органов и систем – достаточно высок.

Альтернативой НПВП в лечении ОА являются средства растительного происхождения в связи с их

низкой токсичностью, многообразием фармакологических эффектов и возможностью длительного применения. Натуральный растительный препарат Зинаксин обладает обезболивающим и противовоспалительными свойствами. Механизм действия Зинаксина, как показано в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, заключается в подавлении циклооксигеназы-2, липооксигеназы, фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-1 и -6, матричных металлопротеиназ (ММП), что приводит к уменьшению воспаления при ОА². При проведении исследований на экспериментальных животных установлено, что экстракт лекарственного имбиря обладает гастропротективным действием^{3,4}.

В исследование, проведенное на базе НИИ ревматологии РАМН в 2010 г., было включено 40 пациентов с двусторонним остеоартрозом коленных суставов I-III рентгенологических стадий по Kellgren и Lowgrencе. По данным исследования, анальгетический и противовоспалительный эффекты Зинаксина были сопоставимы с мелоксикамом по влиянию на боль, скованность и функциональную активность. Анальгетический эффект нарастал на протяжении всего периода исследования (12 недель). Выявлено достоверное уменьшение скованности ($p < 0,01$) в обеих группах, что косвенно подтверждает наличие противовоспалительного действия у сравниваемых препаратов. Динамика индекса WOMAC по шкале функциональной активности и суммарного индекса WOMAC свидетельствовала о возрастающем положительном действии.



К. м. н. И.С. Дыдыкина



К. м. н. Е.С. Цветкова

По общей оценке результатов лечения, при приеме Зинаксина улучшение состояния отметили 70% пациентов, значительное улучшение отмечено у 30% пациентов.

Противовоспалительное действие Зинаксина и мелоксикама подтверждено данными УЗИ коленных суставов: признаки синовита и теносиновита полуперепончатой мышцы уменьшились у значительного числа больных. В основной группе и группе сравнения не отмечено клинических и лабораторных нежелательных явлений, включая уровни трансаминаз (АЛТ/АСТ), данные ЭКГ и мониторинг АД.

Подводя итоги работы симпозиума, профессор Л.Н. Денисов еще раз отметил: «Появление натуральных и безопасных средств, позволяющих применять их длительными курсами, значительно облегчает задачу врача при терапии пациентов с остеоартрозом и сопутствующей патологией».

¹ Altman R.D., Marcussen K.C. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis // *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 44. № 11. P. 2531–2538.

² Frondoza C.G., Frazier C., Polotsky A., Lahiji K., Hungerford D.S., Weidener M.S. Inhibition of chondrocyte and synovocyte TNF-alpha expression by hydroxy-alcoxy-phenyl compounds (НАРС) // *Trans. Orthop. Res. Soc.* 2000. Vol. 46. P. 1038. [abstract].

³ Al-Yahya M.A., Rafatullah S., Mossa J.S., et al. Gastroprotective activity of ginger zingiber officinale rosc., in albino rats // *Am. J. Chin. Med.* 1989. Vol. 17. № 1–2. P. 51–56.

⁴ Дроздов В.Н. Зинаксин – новый безопасный препарат для лечения остеоартрита // *РМЖ*. 2008. Т. 16. № 4. С. 190–191.



Проблемные мастерские: диалог на равных

В рамках II Всероссийского конгресса ревматологов состоялось множество мероприятий, объединенных единственной целью – обеспечить врачей наиболее полной и актуальной информацией о методах лечения пациентов, страдающих ревматологическими заболеваниями. Разумеется, большую часть программы заняли традиционные симпозиумы, где акцент был сделан на докладах ведущих ревматологов. Однако компания «МСД Фармасьютикалс» предложила участникам конгресса интерактивную форму общения, организовав две так называемые проблемные мастерские. Первая из них была посвящена мифам о биологической терапии, а вторая – вопросам лечения спондилоартритов.

Биологическая терапия: мифы и реальность

Коренное отличие проблемных мастерских от традиционных симпозиумов – непрерывное взаимодействие выступающих с аудиторией. Каждый участник проблемной мастерской «Мифы о биологической терапии» перед началом мероприятия получил специальный

д. м. н. Н.В. ЧИЧАСОВА и ведущий кафедрой терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда с курсом ревматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, д. м. н., профессор В.И. МАЗУРОВ – предлагали присутствующим ответить на вопросы, касающиеся биологической терапии ревматических заболеваний. Результаты голосования аудитории немедленно отображались на экране. Затем ведущие приводили научные данные по соответствующей проблеме, после чего слушателям предлагалось еще раз ответить на тот же вопрос. Таким образом, Наталья Владимировна Чичасова и Вадим Иванович Мазуров, а также присутствовавшие на мероприятии представители компании «МСД Фармасьютикалс» получили возможность в режиме реального времени наблюдать за тем, как получаемая информация влияет на мнение практикующих врачей, использующих биологические препараты в своей повседневной практике.

Проиллюстрируем работу проблемной мастерской на при-

мере. На обсуждение был вынесен распространенный миф: «При неэффективности базовой противовоспалительной терапии можно использовать любой генно-инженерный биологический препарат». С истинностью этого утверждения согласились 39% присутствовавших, 61% докторов с самого начала полагали, что между средствами биологической терапии первой линии все же имеются некоторые различия. После голосования Н.В. Чичасова коротко изложила принципы программы целенаправленной терапии ревматоидного артрита (Treat to target – T2T) – «Лечение до достижения цели», – инициированной ревматологическими ассоциациями врачей Европы и США. Эта международная программа, в которой активное участие принимает и Россия, предполагает непрерывный контроль над воспалительными процессами и коррекцию терапии до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия заболевания или устойчивая низкая активность. Спустя 3 месяца с момента начала лечения следует оценить его эффективность и решить вопрос о целесообразности продолжения выбранной терапии, отмене лечения либо увеличении дозы препа-



Профессор
Н.В. Чичасова

пульт для голосования. Ведущие семинара – профессор кафедры ревматологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,



II Всероссийский конгресс ревматологов России

рата, переходе на другой препарат или на комбинацию лекарственных средств. И так каждые три месяца, пока не будет достигнута клиническая ремиссия либо стойкая низкая активность болезни. Н.В. Чичасова особо отметила, что ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) являются препаратами первой линии генно-инженерной биологической терапии при ревматоидном артрите, ритуксимаб и абатацепт – второй, а тоцилизумаб может выступать в качестве средства как первой, так и второй линии. Применение ингибиторов ФНО- α является оправданным не только с медицинской, но и с фармакоэкономической точки зрения. Профессор Чичасова привела данные исследования, посвященного фармакоэкономическим аспектам терапии наиболее распространенными ингибиторами ФНО- α . Наилучшими фармакоэкономическими характеристиками обладал инфликсимаб. Профессор Чичасова также познакомила собравшихся с алгоритмом назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Повторное голосование по вопросу, можно ли начинать биологическую терапию с любого препарата, дало следующие результаты: утвердительно ответили лишь 18%, в то время как большинство врачей (82%) признали важность использования препаратов первой линии (то есть ингибиторов ФНО- α) в начале биологической терапии ревматоидного артрита.

В ходе работы проблемной мастерской обсуждались многие аспекты лечения больных с ревматическими заболеваниями. Например, аудитории было предложено ответить на вопрос, является ли анти-В-клеточная терапия у пациентов, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), более эффективной, чем лечение ингибиторами ФНО- α . Согласились с утверждением 64% присутствующих, одна-

ко приведенные Н.В. Чичасовой данные поколебали уверенность аудитории. Дело в том, что прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований или анализов эффективности ритуксимаба и инфликсимаба в отношении данных групп пациентов не проводилось, а имеющиеся исследования оперируют малочисленной выборкой. Что касается ритуксимаба, есть основания считать: позитивность по РФ и АЦЦП определяет более выраженный ответ на лечение данным препаратом, что ассоциировано с деpleцией В-клеток. В то же время данные Российского регистра однозначно свидетельствуют о том, что инфликсимаб в одинаковой степени эффективен как у серопозитивных, так и у серонегативных больных.

Большой интерес собравшихся вызвала проблема взаимосвязи ГИБП и риска развития тяжелых инфекций, например, туберкулеза. Приведенные профессором Мазуровым данные наглядно продемонстрировали, что ингибиторы ФНО- α не приводят к существенному увеличению риска, по безопасности они сопоставимы с препаратами, применяемыми для базисной терапии. Вадим Иванович особо подчеркнул важность обследования больных до начала лечения ингибиторами ФНО- α , поскольку на фоне терапии латентный туберкулез может перейти в активную форму.

Профессор Мазуров также разведал устойчивый миф о том, что антитела к инфликсимабу являются причиной снижения эффективности препарата и развития нежелательных явлений. С одной стороны, человеческие антитела действительно вызывают снижение эффективности ингибиторов ФНО- α и развитие нежелательных явлений. С другой стороны, исследования показали: риск развития нейтрализующих антител одинаков как для человеческих, так и для химерных моноклональных антител к ФНО- α . Именно поэтому ГИБП необходи-

мо назначать совместно с иммуносупрессивной терапией (например, метотрексатом), что способствует снижению уровня антител к ГИБП. Эффективны и такие методы, как эскалация дозы препарата, а также сокращение промежутков между введениями.



Профессор
В.И. Мазуров

Подводя итоги дискуссии об эффективности инфликсимаба, В.И. Мазуров перечислил факторы, напрямую влияющие на эффективность терапии этим препаратом.

1. Больной должен получать инфликсимаб строго в соответствии с инструкцией. На практике врачи уже при достижении первого ответа расширяют промежутки между инфузиями, что, к сожалению, нередко связано не с субъективными опасениями специалистов, а с трудностями организационного плана. Как результат, вместо улучшения или даже ремиссии (при непрерывной и адекватной терапии) наблюдается нарастание активности РА.
2. Терапия инфликсимабом должна сопровождаться назначением метотрексата, причем в достаточной дозе.
3. Назначение инфликсимаба не должно совпадать с отменой глюкокортикоидов, поскольку синдром отмены может обусловить ухудшение состояния больного.
4. Следует избегать чрезмерной физической нагрузки на вовлеченные суставы.



Через 1 год терапии на терапию инфликсимабом отвечают 83% пациентов.

В течение года терапии число пациентов, не ответивших на терапию инфликсимабом, имело тенденцию к сокращению

Российский регистр инфликсимаба

(Критерии EULAR) n = 296

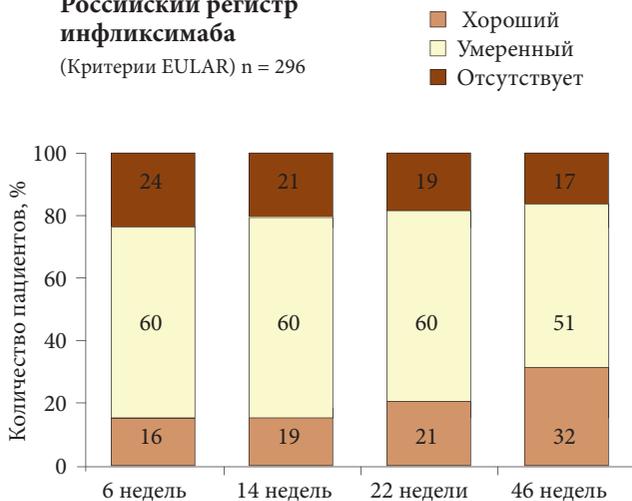


Рис. 1. Процент больных ревматоидным артритом, ответивших на лечение инфликсимабом

Спондилоартриты: эффективная терапия серьезных заболеваний

Вторая проблемная мастерская, организованная компанией MSD, предоставила клиницистам новую возможность для общения с ведущими мероприятиями: заместителем директора НИИР РАМН, д. м. н. Ш.Ф. ЭР-

К. м. н. А.Г. Бочкова

ДЕСОМ и научным сотрудником лаборатории спондилоартритов, к. м. н. А.Г. БОЧКОВОЙ. Мероприятие прошло в формате круглого стола, каждый из присутствовавших мог высказать свое мнение по вопросам диагностики спондилоартритов и ведения пациентов, страдающих заболеваниями данной группы. При этом темы выступлений модераторов дискуссии были поданы в форме вопросов для обсуждения, например, по проблеме сравнительной эффективности инфликсимаба при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. Сравнивая результаты терапии, не следует забывать, что данные заболевания, хотя и находятся в компетенции ревматолога, отличаются по целому ряду характеристик: патогенетическим ме-

кейд – «сложный» препарат, связан с ошибками в его назначении. Напомню главное: инфликсимаб следует назначать пациентам с явной активностью ревматоидного артрита совместно с терапией метотрексатом. При этом сопутствующая терапия преднизолоном, длительность заболевания и выраженность деформации суставов являются факторами, снижающими эффективность инфликсимаба» (рис. 1).

Как отметили участники семинара, большое преимущество формата проблемной мастерской – это возможность принять участие в дискуссии, ведущейся с позиций доказательной медицины, а не навязывание «правильных» ответов организаторами мероприятия. В этом смысле проблемная мастерская «Мифы о биологической терапии» действительно стала площадкой для обмена мнениями профессионалов, собравшихся, чтобы обсудить актуальные темы.

ханизмам, лежащим в их основе, скорости развития симптомов, локализации поражения и даже дозировке одних и тех же препаратов, применяемых для терапии. Участники проблемной мастерской, посвященной спондилоартритам, получили большое количество информации по вопросам целесообразности назначения ингибиторов ФНО-α в сложных клинических случаях, например, в ситуациях, когда нестероидные противовоспалительные средства еще действуют, но уже начались серьезные внесуставные проявления, например, увеит. Разумеется, не следует ждать, пока пациент потеряет зрение, – необходимо как можно раньше переходить к более агрессивной терапии антителами к ФНО-α, ведь именно эти средства достоверно уменьшают количество обострений увеита (рис. 2). В ходе работы проблемной мастерской обсуждались и такие





II Всероссийский конгресс ревматологов России

! Частоту обострений увеита при спондилоартрите снижают только антитела к ФНО, но не растворимые рецепторы ФНО

■ Период до анти-ФНО-терапии
■ В течение анти-ФНО-терапии

Среднее число обострений увеита на 100 пациентов-лет

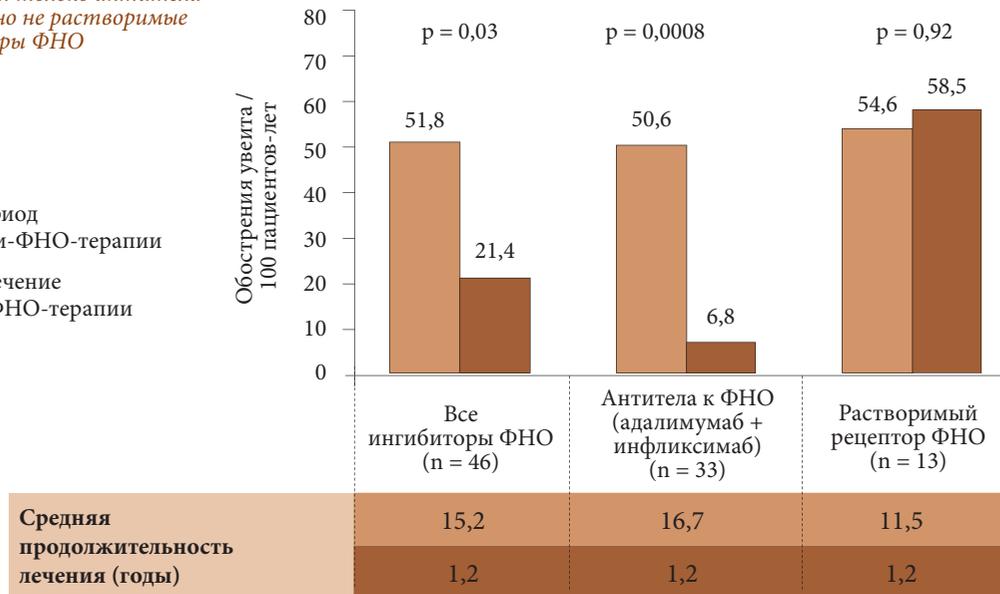


Рис. 2. Сравнение частоты случаев обострений увеита у пациентов со спондилоартритом при лечении ингибиторами ФНО, антителами к ФНО и растворимым рецептором ФНО*

* Guignard S., Gossec L., Salliot C., Ruysse-Witrand A., Luc M., Duclos M., Dougados M. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 12. P. 1631–1634.

вопросы, как эффективность инфликсимаба в отношении энтезопатий и кожных проявлений болезни, а также воспалительных процессов, локализующихся в стопах, которые сложно поддаются терапии кортикостероидами. Шандор Федорович Эрдес также рассказал собравшимся о современном понимании роли псориаза в развитии заболеваний соединительной ткани.

В целом вопросы диагностики и точного определения нозологии у данного конкретного пациента на сегодняшний день стоят довольно остро. Диагностические критерии регулярно пересматриваются, что вызывает определенные затруднения у практикующих врачей. Например, следует ли менять диагноз на «псориазический артрит», если псориаз у пациента появился спустя несколько лет после выявления другого воспалительного заболевания соединительной ткани? Анна Георгиевна Бочкова посвя-

тила значительную часть своего выступления рассказу о наиболее современных тенденциях в области классификации патологии соединительной ткани и дала ряд советов, которые, можно надеяться, помогут практикующим врачам ставить точные диагнозы и назначать наиболее эффективное лечение. При этом не следует забывать, что инфликсимаб, по мнению зарубежных специалистов, является средством, эффективным в отношении различных форм не только анкилозирующего спондилита, но и псориазического артрита, а значит, может назначаться пациентам, у которых наблюдаются признаки обоих заболеваний.

Проблемная мастерская по спондилоартритам, прошедшая в рамках II Всероссийского конгресса ревматологов, стала отличной площадкой для обсуждения проблем, волнующих практических врачей всей страны, например, какие диагностические исследо-

вания должны быть проведены для того, чтобы пациент получил возможность проходить терапию



Профессор Ш.Ф. Эрдес

ингибиторами ФНО-а. Дискуссия нередко выходила за рамки, очерченные программой мероприятия, и продолжалась в кулуарах даже после того, как завершилась собственно программная часть проблемной мастерской. ☺



От ревматолога к терапевту

В Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского начала свою работу научно-образовательная школа «Поражение суставов при воспалительных ревматологических заболеваниях». Первый образовательный курс школы был полностью посвящен одному из самых распространенных ревматологических заболеваний – ревматоидному артриту, точнее, вопросам клиники, диагностики и лечения этого заболевания.

Программа курса была рассчитана на терапевтов, ведущих прием в Московской области, поскольку ведением пациентов ревматологического профиля занимаются, как правило, именно участковые врачи. Это неудивительно – всего на Подмосковье приходится 15 ставок ревматологов, больных же только ревматоидным артритом в регионе насчитывается около 30 тыс. Возможно, через какое-то время ситуация изменится, и штат ревматологической службы расширится. Пока же единственным выходом является повышение квалификации участковых терапевтов, с тем чтобы они могли своевременно диагностировать ревматические заболевания, грамотно вести пациентов данного профиля и направлять их на консультацию к узким специалистам лишь при необходимости.

Открывая работу научно-образовательной школы, декан факультета усовершенствования врачей МОНКИ Б.В. АГАФОНОВ рассказал о роли врачей первичного звена в лечении ревматических заболеваний и пожелал присутствующим успехов в профессиональной деятельности.



**Профессор
Б.В. Агафонов**

Врачи, посетившие образовательный курс «Клиника, диагностика и лечение ревматоидного артрита», получили исчерпывающую информацию о данном заболевании: в

программу курса вошел и доклад по распространенности данного заболевания, и сообщение о новейших методах лабораторной диагностики ревматоидного артрита (в том числе его серонегативной формы). Широко обсуждались диагностические критерии, являющиеся основанием для постановки диагноза «ревматоидный артрит», и другие проблемы, представляющие практический интерес, но, разумеется, одной из ключевых тем стали вопросы терапии ревматоидного артрита, как традиционной, основанной на применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и метотрексата, так и появившейся относительно недавно и предполагающей использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Блок докладов, посвященных медикаментозной терапии ревматоидного артрита, открыло выступление сотрудника НИИ ревматологии, к. м. н. М.С. ЕЛИСЕЕВА «Применение НПВС в лечении больных ревматоидным артритом». М.С. Елисеев подчеркнул, что симптоматическая терапия, как таковая, по сути, является назначением НПВС, не может заменить базисного

лечения, однако вообще обойтись без НПВС при работе с ревматическими больными невозможно. Согласно данным, полученным американскими специалистами, на препараты для симптоматической терапии ревматических заболеваний ежегодно тратится больше денег, чем на средства, относящиеся к базисным. Это означает, что потребность в симптоматическом лечении ревматоидного артрита и сходных заболеваний не является специфической проблемой отечественной медицины.

Нестероидные противовоспалительные средства помогают доктору решить именно ту задачу, которую ставит перед ним больной. Необходимо понимать, что клинические характеристики ревматоидного артрита представляют интерес прежде всего для лечащего врача, пациента же волнуют такие вопросы, как качество жизни и ее продолжительность. Очевидно, что болевой синдром оказывает негативное влияние на качество жизни. Более того, имеются научные данные, убедительно демонстрирующие взаимосвязь между наличием синдрома хронической боли и смертностью больных*, то есть можно говорить о



«Поражение суставов при воспалительных ревматологических заболеваниях»

том, что симптоматическая терапия не только улучшает жизнь пациента, но и продлевает ее. У людей, постоянно испытывающих боль (независимо от этиологии болевых ощущений), десятилетняя выживаемость ухудшается в 2–2,5 раза, а значит, назначение эффективного обезболивающего является ничуть не менее значимой врачебной задачей, нежели подбор адекватной болезньюмодифицирующей терапии.

За годы, прошедшие с момента изобретения аспирина – одного из первых средств с выраженным анальгезирующим эффектом, – фармакология проделала огромный путь. Появились разные средства, прямо или косвенно влияющие на интенсивность болевых ощущений. Для терапии боли на сегодняшний день применяются препараты, относящиеся к различным фармацевтическим группам: опиоиды, миорелаксанты, антидепрессанты и др. Однако НПВС по-прежнему занимают лидирующее место в данном списке, именно они чаще всего назначаются пациентам с болевым синдромом.

Список нестероидных противовоспалительных средств в последнее время значительно расширился за счет появления на рынке селективных НПВС (преимущественно воздействующих на ингибитор ЦОГ-2) (рис. 1). Перед врачом, который ведет ревматического пациента, постоянно встает дилемма, что лучше назначить: нестероидное противовоспалительное средство или глюкокортикоид. А если все-таки нестероидное – то на каком препарате остановить свой выбор: на проверенном десятилетиями практики традиционном НПВП или на селективном средстве нового поколения?

Конечно, искушение назначить один из нестероидных препаратов первого поколения (тем более что эти ЛС отличаются невысокой ценой) очень велико. Отчасти это обусловлено тем, что с серьезными осложнениями от

* Torrance N., Elliott A.M., Lee A.J., Smith B.H. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study // Eur. J. Pain. 2010. Vol. 14. № 4. P. 380–386.

Соотношение ингибирования ЦОГ-2: ингибирующих ЦОГ-1 НПВП; НПВП, обладающих частичной селективностью к ЦОГ-2; селективных ингибиторов ЦОГ-2

Селективные ингибиторы ЦОГ-2	НПВП с некоторой избирательностью к ЦОГ-2	Неселективные НПВП
Эторикоксиб (106,0)	Мелоксикам (2,0)	Ибупрофен (0,2)
Целекоксиб (7,6)	Нимесулид (7,3)	Напроксен (0,7)

Рис. 1. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов в зависимости от ингибирования изоферментов ЦОГ*

* Riendeau D., Percival M.D., Brideau C., Charleson S., Dubé D., Ethier D., Falgoutyret J.P., Friesen R.W., Gordon R., Greig G., Guay J., Mancini J., Ouellet M., Wong E., Xu L., Boyce S., Visco D., Girard Y., Prasit P., Zamboni R., Rodger I.W., Gresser M., Ford-Hutchinson A.W., Young R.N., Chan C.C. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2 // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. Vol. 296. № 2. P. 558–566.

приема неселективных НПВС поликлиническим врачам сталкиваться не приходится: как правило, люди, у которых открылось желудочное кровотечение, вызывают скорую помощь, а не идут к терапевту или ревматологу в поликлинику. В то же время проблема преждевременной смерти, связанной с желудочно-кишечными осложнениями при приеме НПВС, продолжает стоять достаточно остро.

М.С. Елисеев привел результаты метаанализа, в котором использовались данные 10 клинических исследований (рис. 2), в которых приняли участие в общей сложности 5000 пациентов. Проведенный анализ показал: использование селективного НПВС эторикоксиба снижает риск развития поражений ЖКТ на 55%. Что же касается основной «претензии» к коксибам – их способности увеличивать риск нежелательных сердечно-сосудистых явлений, – то использование эторикоксиба в дозировке 60 мг/сут доказано безопаснее, чем применение 2400 мг ибупрофена или 150 мг диклофенака в сутки.

Важным аспектом выбора препаратов является форма их выпуска. Так, частота множественных эрозий и язв ЖКТ при применении ректальных свечей возрастает в 1,25 раза по сравнению с таблетированными формами. Еще больше проблем возникает у пациентов, применяющих НПВС в виде уколов: концентрация препарата в плазме падает очень быстро, уже через 6–7 часов необходима повтор-

ная инъекция, то есть высшая суточная доза может оказаться «выбрана» уже к середине дня.

По мнению М.С. Елисеева, использование НПВС в форме мазей и кремов малоэффективно – местные средства

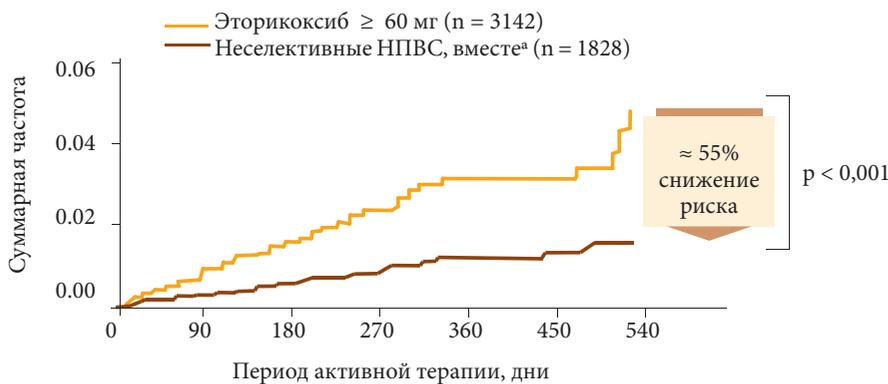


далеко не всегда способны достичь глубоко расположенных суставов, таких как тазобедренные; мази и кремы сложно использовать при полиартрите, кроме того, они отличаются непродолжительным действием, а значит, наносить их необходимо гораздо чаще, чем это указано в инструкции. Таким образом, несмотря на разнообразие форм выпуска НПВС, препараты в форме капсул и таблеток по-прежнему остаются наиболее востребованными в повседневной практике врача-ревматолога и участкового врача, ведущего пациентов ревматического профиля.

К. м. н.
М.С. Елисеев



Объединенный анализ 10 клинических исследований при остеоартрите, ревматоидном артрите и хронической боли в нижней части спины



^a НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; напроксен 1000 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

Рис. 2. Сравнение частоты случаев перфораций, изъязвлений и кровотечений из верхнего отдела ЖКТ на фоне терапии эторикоксибом и неселективными НПВС*

* Hunt R.H., Harper S., Watson D.J., Yu C., Quan H., Lee M., Evans J.K., Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.

Curtis S.P., et al. Poster presented at EULAR, 2002.

Важность эффективной симптоматической терапии ревматоидного артрита для больных трудно переоценить, однако врач должен помнить,

та кафедры терапии ФУВ МОНИКИ, к. м. н. Н.М. МЫЛОВА.

Если раньше ревматические больные получали лечение лишь в период обострения, к тому же единственной разновидностью терапии была симптоматическая, то сегодня общепринятой является врачебная тактика, согласно которой пациент получает базисные противовоспалительные препараты (БПВП), влияющие на патогенез болезни, а не на интенсивность болевых ощущений. Однако применительно к группе лекарственных средств, относящихся к БПВП, очень остро стоит вопрос соотношения безопасности и эффективности терапии. Все базисные препараты отличаются довольно высокой токсичностью, относительно безвредны препараты золота, предназначенные для орального применения, и хлороквин, но данные средства отличаются невысокой эффективностью. При этом не следует забывать: базисную противовоспалительную терапию необходимо начинать как можно раньше, желательно сразу после постановки диагноза. В идеале врач должен сразу назначить такой

БПВП, который поможет пациенту и при этом вызовет минимальное количество нежелательных реакций.

По мнению докладчика, одним из препаратов, находящихся в «золотой середине» оси «токсичность/эффективность», является метотрексат, широко применяемый антагонист фолиевой кислоты. Хотя метотрексат является далеко не самым токсичным из БПВП, его применение обязательно должно сопровождаться соблюдением ряда предосторожностей. Во-первых, необходим подбор оптимальной недельной дозы, которая может составлять от 10 до 25 мг; во-вторых, важен постоянный мониторинг общесоматического состояния здоровья пациента. И наконец, больному, принимающему метотрексат, следует полностью отказаться от употребления алкоголя.

Как правило, в начале терапии метотрексат назначается в малой дозе, 7,5 мг, затем она постепенно увеличивается до тех пор, пока не будет достигнут удовлетворительный терапевтический эффект.

Метотрексат может стать причиной развития побочных эффектов, в том числе потенциально смертельных, таких как цирроз печени, острая печеночная недостаточность или легочная инфильтрация с гипоксемией. Однако такие серьезные реакции встречаются очень редко, обычно если нежелательные явления и развиваются на фоне терапии метотрексатом, то их список ограничивается тошнотой, диареей, стоматитом и головными болями.

В дни, когда метотрексат не принимается, по словам Н.М. Мылова, пациентам следует принимать препараты фолиевой кислоты – это поможет уменьшить негативное воздействие базисной противовоспалительной терапии на обменные процессы, протекающие в организме при участии данной кислоты. Кроме того, среди врачей, назначающих цитостатическую терапию, существует мнение, что недельную дозу метотрексата лучше делить на три равные части, которые принимаются с интервалом в 12 часов.

Соблюдая все перечисленные рекомендации, пациент может принимать



К. м. н. Н.М. Мылов

что в его задачу входит не только облегчение страданий больного, но и уменьшение скорости развития заболевания. Для достижения этой цели применяются так называемые базисные, или болезньюмодифицирующие препараты, использованию которых было посвящено выступление доцен-



«Поражение суставов при воспалительных ревматологических заболеваниях»

данное БПВП на протяжении долгих лет. Показан метотрексат не только при длительно текущем ревматоидном артрите, но и при раннем РА (рис. 3), просто на разных стадиях заболевания этот препарат применяется в разных сочетаниях. Если в первые месяцы болезни (или при неактивном ее течении) можно ограничиться назначением метотрексата в сочетании с НПВП, то по мере прогрессирования РА врачу следует задуматься о назначении дополнительных БПВП или генно-инженерных биологических препаратов.

На сегодняшний день ГИБП являются одним из наиболее эффективных методов лечения ревматических заболеваний. Однако для практикующих врачей, особенно если речь идет не о ревматологах, а о терапевтах и врачах общей практики, ГИБП до сих пор остаются неким «черным ящиком». Вопросам терапии генно-инженерными биологическими препаратами было посвящено выступление профессора кафедры терапии ФУП МОНИКИ, д. м. н. Н.П. САНИНОЙ. Во вступлении профессор Санина коротко перечислила основные этапы патогенеза ревматоидного артрита, начиная с воспаления синовиальной мембраны и заканчивая деформацией сустава. Однако очевидно, что все патологические процессы, протекающие на тканевом или органном уровне, начинаются на уровне клеток. Активация клеток иммунитета, играющих ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита, их миграция и пролиферация, выработка медиаторов воспаления и патологические межклеточные взаимодействия – на каждое из звеньев этой цепи на сегодняшний день можно повлиять тем или иным препаратом, используемым для лечения ревматических заболеваний (рис. 4).

Следует иметь в виду, что группы препаратов обладают разными побочными свойствами. Например, традиционные базисные препараты отличаются высокой токсичностью и трудно прогнозируемой эффективностью, кроме того, они редко приводят к наступлению долговременной



Рис. 3. Лечение раннего ревматоидного артрита

ремиссии – после прекращения лечения, как правило, наступает обострение. Одной из самых неприятных особенностей традиционной базисной противовоспалительной терапии является то, что у пациентов, принимающих классические цитостатики, деструктивные процессы в суставах зачастую продолжают идти даже на фоне клинической ремиссии и лабораторно подтвержденного снижения активности заболевания.

В качестве альтернативы традиционным БПВП (а также как дополнение к ним) сегодня широко применяются генно-инженерные биологические препараты, среди которых Н.П. Санина выделила следующие группы: ингибиторы ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов и препараты для антиВ-клеточной терапии. Все они могут и должны использоваться для лечения ревматических заболеваний, однако выбирая препарат для конкретного пациента, врач обязан учесть несколько важных моментов. В частности, необходимо обратить внимание на те данные, которые станут ориентиром для выбора оптимального времени и последовательности лечения, ознакомиться с наиболее актуальной информацией по безопасности ГИБП, сравнить опыт реальной клинической практики с результатами клинических исследований. Все это поможет пра-

вильно решить главную задачу, стоящую перед врачом: подобрать такой препарат, дозировку и схему лечения, которые обеспечат наибольшую эффективность терапии.



Как правило, на биологическую терапию переводятся пациенты, плохо отвечающие на базисную противовоспалительную терапию. При этом первым ГИБП, назначаемым таким больным, оказывается один из ингибиторов ФНО-α. За годы использования средств данной группы по всему миру и в нашей стране был накоплен огромный клинический опыт, позволяющий врачу взвешенно подходить к вопросам выбора ингибитора ФНО-α для конкретного пациента. Тем не менее, согласно данным, опу-

Профессор
Н.П. Санина

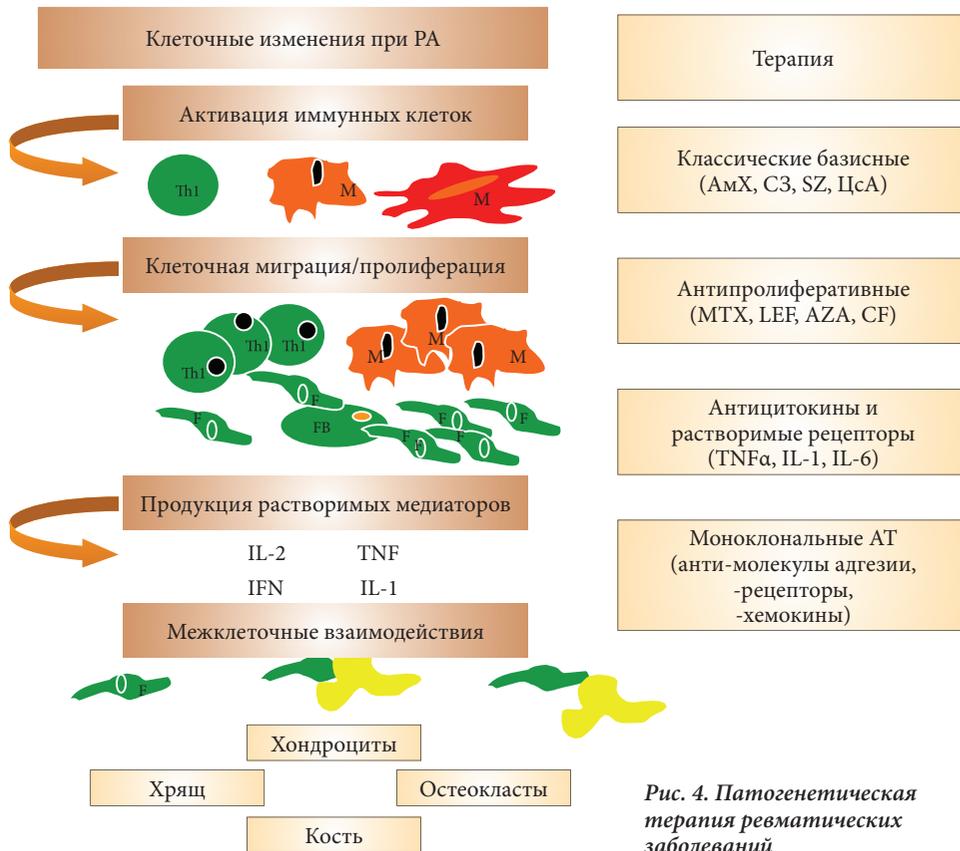


Рис. 4. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний

бликованным в журнале *Annals of Rheumatic Diseases* (2007), лишь 40% пациентов достигают хорошего ответа на лечение первоначально выбранным ингибитором ФНО. Кроме того, больные, получающие лечение биологическими препаратами данной группы, нередко нуждаются в увеличении дозы и/или частоты введения препарата. Если же улучшения по критериям EULAR не удается достичь и после коррекции режима дозирования, пациента необходимо перевести на другой ингибитор ФНО-α или на ГИБП с принципиально другим механизмом действия.

Альтернативой ингибиторам ФНО-α могут стать препараты, связывающиеся с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов и опосредованно иницирующие лизис этих клеток, например, ритуксимаб. По словам профессора Саниной, накопленный опыт применения ритуксимаба в клинической практике позволяет охарактеризовать данный препарат как

перспективное средство для лечения ревматоидного артрита.

Антиген CD20 в организме человека встречается исключительно на зрелых В-лимфоцитах, в то время как фактор некроза опухоли частично растворен в плазме. Более того, применение таких средств, как ритуксимаб, воздействует не на всю популяцию В-лимфоцитов, а лишь на ту ее часть, которая несет на себе данный антиген, что также сокращает количество побочных эффектов. Анти-В-клеточные препараты обладают направленным действием и в полной мере укладываются в рамки принятой в международном ревматологическом сообществе концепции Treat to target.

Применение генно-инженерных биологических препаратов является весьма дорогостоящей формой лечения ревматоидного артрита, поэтому назначая то или иное средство, хочется быть уверенным в его эффективности, способности воздействовать на клинические и биологические призна-

ки заболевания. Одним из показателей активности серопозитивного РА является уровень ревматоидного фактора (РФ), параметр, который на фоне терапии ритуксимабом в сочетании с метотрексатом снижается на 50%.

По словам Н.П. Саниной, лучше всего на терапию ритуксимабом отвечают пациенты с высоким уровнем РФ и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Именно у таких больных антиВ-клеточная терапия помогла в существенной мере снизить скорость деструкции суставов и интенсивность воспалительных процессов.

Со временем эффективность применения ритуксимаба не снижается: на сегодняшний день уже существуют пациенты, которые лечились данным препаратом на протяжении 5–9 лет и достигли состояния устойчивой ремиссии.

Одной из наиболее острых проблем применения ГИБП являются вопросы их безопасности, например, способность препаратов данной группы провоцировать переход скрытого туберкулеза в активную стадию (именно поэтому перед началом лечения ГИБП пациентам рекомендуется получить консультацию пульмонолога). Ритуксимаб обладает достаточно хорошим профилем безопасности, он хорошо переносится, в том числе пациентами, принимающими данный препарат на протяжении свыше 5 лет. Более того, по мере повторения курсов переносимость ритуксимаба улучшается, а количество развивающихся на фоне его приема нежелательных реакций падает.

Завершая свое выступление, профессор Санина подчеркнула важность персонализации медицинской помощи, назначения препаратов в зависимости от особенностей течения болезни у конкретного больного. Для воплощения данного подхода в реальную клиническую практику необходимо выявить прогностические маркеры ответа на лечение. Научившись с первой попытки подбирать оптимальную терапию, врач не только приблизит момент наступления ремиссии, но и сократит расходы на лечение. ☺



Меньше боли, больше радости



В остерии La Scaletta состоялась благотворительная акция в поддержку детей, страдающих ревматическими болезнями «Кулинарный турнир со звездами в Москве». В мероприятии приняли участие боксер Николай Валуев, известная актриса Ирина Безрукова, телеведущий Арчи, певица Габриэлла и детский творческий коллектив «Джельсомино». Все эти люди откликнулись на просьбу организаторов турнира и помогли, с одной стороны, привлечь внимание общественности к проблеме ювенильного ревматоидного артрита, серьезного хронического заболевания, а с другой (что, может быть, даже важнее) – подарили детям настоящий праздник.

Ювенильный ревматоидный артрит – заболевание, проявляющееся не только болями в суставах и рядом внесуставных проявлений, таких как лихорадка, это еще и болезнь, требующая регулярного пребывания в стационаре. Проще говоря, пока здоровые сверстники маленьких пациентов ревматологического отделения НЦЗД РАМН катаются на коньках, гоняют мяч или просто ходят друг к другу в гости, дети, страдающие ревматическими заболеваниями, проводят дни, недели и даже месяцы в ЛПУ. Именно поэтому возможность выбраться «в свет» для таких ребят куда более значима, чем для их ровесников, не отягощенных столь серьезными диагнозами.

Впрочем, программа праздника, организованного Межрегиональной общественной организацией содействия детям-инвалидам, страдающим ревматическими болезнями, «Возрождение» при поддержке ревматологического отделения НЦЗД РАМН, была составлена так, что вызвала интерес не только у ребятшек, но и у «звездных» участников кулинарного турнира.

Например, Николай Валуев честно признался, что ни разу в жизни

не пробовал готовить пиццу, что, впрочем, не помешало звезде мирового бокса стать капитаном одной из команд, состязавшихся в приготовлении этого блюда. Совместными усилиями Ирины Безруковой, Арчи, Николая Валуева и, разумеется, самих детей пиццы были отправлены в печь. Вместо того чтобы сидеть и ждать, пока тесто подрумянится, а сыр расплавится, маленькие пациенты ревматологического отделения НЦЗД РАМН пошли... танцевать ламбаду в обществе присутствовавшей на празднике певицы Габриэллы. В это трудно поверить, но дети, получающие лечение современными биотехнологическими препаратами, способны не только передвигаться без посторонней помощи (на момент начала терапии некоторые из маленьких пациентов уже были прикованы к инвалидной коляске), но даже танцевать, готовить пиццу и рисовать. Кстати, в ходе кулинарного турнира состоялась и выставка рисунков авторства маленьких пациентов НЦЗД РАМН – яркие картинки еще раз напомнили собравшимся, что дети остаются детьми даже в случае, если им приходится очень рано сталкиваться с такими взрослыми проблемами, как ревматические заболевания.

Когда конкурсные пиццы были готовы, высокое жюри, в состав которого вошли заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, профессор, д. м. н. Екатерина Алексеева, депутат Московской городской думы Кирилл Щитов и президент организации «Возрождение» Виталий Григорьев, вынесло единственно возможное решение, объявив, что команды-участницы разделили первое место. Таким образом, проигравших на турнире не было: выиграли и дети, получившие праздник (и, разумеется, подарки), и родители, и врачи, получившие возможность воочию убедиться в том, что болезнь, хотя и не исчезла совсем, но отступила, дав ребятам возможность жить нормальной полноценной жизнью.

Будем надеяться, что положительные эмоции, полученные маленькими пациентами в ходе кулинарного турнира, наряду с современным лечением, которое эти дети получают в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН, помогут добиться стойкой продолжительной ремиссии, а может быть (ведь наука не стоит на месте, новые способы лечения ревматических заболеваний появляются регулярно), и полного выздоровления. ☺



Помощь пострадавшим в ДТП: проблемы и решения

В Российской академии государственной службы при Президенте РФ прошел II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов «Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения». Организаторами мероприятия выступили Европейская ассоциация травм и экстренной хирургии, Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова и Консалтинговая группа «Полилог». Конгресс проведен при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития России и Правительства Москвы.

II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов привлек внимание специалистов из России, стран ближнего зарубежья и Балтии, Германии, Швейцарии, Франции, США, Греции, Румынии, Ирана, Турции и других стран. Всего в мероприятии приняли участие около 1200 врачей, работающих в области травматологии, ортопедии и восстановительной хирургии. Участники конгресса получили возможность ознакомиться с методами работы ведущих специалистов России и зарубежья, подготовивших доклады и выступления, а также обменяться опытом с коллегами из других регионов.

Работа конгресса открылась выступлениями членов организационного комитета и президиума. Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ РГМУ, д. м. н., профессор А.В. СКОРОГЛЯДОВ в своем приветственном слове пожелал всем участникам плодотворной работы, а директор ФГУ ВЦМК «Защита» С.Ф. ГОНЧАРОВ обозначил одну из ключевых проблем отечественной травматологии – организацию оказания медицинской помощи и медицинской эвакуации.

Научно-практическая часть программы состояла из секционных заседаний, посвященных наиболее актуальным вопросам современной травматологии и ортопедии.

В секции «Организационные вопросы оказания помощи пострадавшим в результате ДТП» представители Департамента здравоохранения города Москвы рассказали об особенностях организации медицинской помощи при ДТП на догоспитальном этапе в условиях мегаполиса. Были освещены наиболее значимые аспекты оказания помощи при массовых поражениях на транспорте. В частности, заместитель директора

Центра экстренной психологической помощи МЧС России М.В. ПАВЛОВА рассказала об оказании экстренной психологической помощи пациентам и их родственникам при массовых травмах. Участники конгресса получили возможность ознакомиться с результатами деятельности стационаров Службы экстренной медицинской помощи Москвы, а также с организационными аспектами оказания помощи больным с тяжелыми травмами, полученными при ДТП.

Очевидно, что медицинская помощь пациентам, пострадавшим в ходе дорожно-транспортных происшествий, не ограничивается срочной эвакуацией с места аварии и транспортировкой в стационар: после принятия неотложных мер наступает следующий, также весьма ответственный, этап: собственно лечение. В первый же день конгресса прошли два заседания, посвященных вопросам лечения пострадавших в ДТП. Специфике лечения пациентов, получивших в ходе аварии множественные повреждения, была посвящена секция конгресса «Тактика оказания помощи больным с сочетанными повреждениями». С докладами выступили экс-президент Европейской ассоциации травм и экстренной хирургии (Майнц, Германия) Пауль РОММЕНС (Paul M. Rommens) и его коллега, глава отделения неотложной помощи больницы Университета Аахена, П. ПЕТЕРСЕН (P.-F. Petersen). Кроме того, в ходе работы данной секции И.А. ШАРИПОВ и А.П. КОЛТОВИЧ рассказали о догоспитальном и раннем госпитальном периодах травмы груди у больных с тяжелой сочетанной травмой и об оценке эффективности тактики Damage control.

В рамках конгресса прошли секционные заседания «Первичная стабилизация переломов таза у больных



II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов



Профессор С.Ф. Багненко

с сочетанной травмой» и «Открытые повреждения конечностей». Представители Американского колледжа хирургов Клаус ЛАРСЕН (Claus F. Larsen) и Педро ПЕРЕЙРА (Pedro M. Pereira) провели семинар, на котором рассказали о специальных программах профессиональной подготовки медицинского персонала, занимающегося лечением острых травм. Методики ATLS и PHTLS были разработаны специалистами Американского колледжа хирургов-травматологов для эффективной переподготовки врачей, фельдшеров и медсестер. Эти программы уже хорошо зарекомендовали себя и широко применяются в качестве стандарта оказания медицинской помощи в 40 странах мира, возможно, эти методики скоро появятся и в России.

На конгрессе обсуждались и такие темы, как «Компартмент-синдром, лечение ран с применением отрицательного давления (NPWT)», «Профилактика и лечение осложнений», «Реконструктивно-восстановительное лечение при последствиях повреждений конечностей». Обсуждение проблем детской травматологии прошло в закрывающей секции конгресса «Организационные и клинические аспекты оказания медицинской помощи детям, пострадавшим в ДТП», где выступления докладчиков были настолько интересными и значимыми, что время проведения сессии пришлось увеличить почти на час. Принявшие участие в работе конгресса профессора из Германии (Ch. Josten, S. Ruchholtz и T. Mueller) и России (М.А. Страхов, Л.Н. Соломин) организовали серию мастер-классов, посвященных применению полимерных гипсов и функциональному ортезированию. Во время мастер-классов была проведена демонстрация современной техники наложения полимерных повязок и коррекции деформации костей с



Выступает глава отделения неотложной помощи больницы Университета Аахена, П. Петерсен

использованием современной аппаратуры с компьютерной навигацией.

В рамках II Московского международного конгресса травматологов и ортопедов состоялся юбилейный симпозиум «10 лет Ортофоруму», прошедший под председательством его основателя в России, доктора А.Н. ЧЕЛНОКОВА.

Все участники конгресса получили возможность посетить выставку «Современные технологии в травматологии, ортопедии, неотложной хирургии и интенсивной терапии», где демонстрировали свои новейшие разработки более 50 российских и зарубежных компаний.

На II Московском международном конгрессе травматологов и ортопедов были затронуты многие значимые вопросы современной медицины, один из которых – реформирование системы экстренной медицинской помощи. Так, директор НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, член-корреспондент РАМН, профессор С.Ф. БАГНЕНКО, являющийся одним из авторов концепции развития и реформирования скорой медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах в РФ, рассказал о новой уровневой системе оказания неотложной медицинской помощи в специализированных травмацентрах. В целом мероприятие получило высокую оценку в профессиональном сообществе. Директор НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, профессор Л.М. РОШАЛЬ так описал прошедший конгресс: «Нам необходимы подобные мероприятия. Любое обсуждение проблемы профессионалами всегда имеет большое значение. Важно, чтобы голос профессионалов был услышан. Это является залогом развития и реформирования не только экстренной медицинской помощи, но и системы здравоохранения в целом».



Н.В. ЗАГОРОДНИЙ

**Применение ривароксабана в ортопедии
(по результатам исследований RECORD)**

1. Скороглядов А.В., Копенкин С.С. Профилактика тромбоэмболических осложнений у травматологических больных в остром периоде травмы // Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Материалы городского симпозиума 10 декабря 2002 г. М., 2003. С. 11–20.
2. Кузьмин И.И., Шрейберг К.А. Анализ фатальных тромбоэмболий, связанных с эндопротезированием тазобедренных суставов // Международная Пироговская научно-практическая конференция «Остеосинтез и эндопротезирование»: Материалы конференции (Москва, 15–16 мая 2008 г.). М., 2009. С. 109–110.
3. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., Haas S., Huisman M.V., Hull R.D., Kakkar A.K., Misselwitz F., Schellong S.; ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study // *Circulation*. 2007. Vol. 116. № 2. P. 180–187.
4. Anderson F.A. Jr., Hirsh J., White K., Fitzgerald R.H. Jr.; Hip and Knee Registry Investigators. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996–2001: findings from the Hip and Knee Registry // *Chest*. 2003. Vol. 124. № 6. Suppl. P. 349S–356S.
5. Callaghan J.J., Dorr L.D., Engh G.A., Hanssen A.D., Healy W.L., Lachiewicz P.F., Lonner J.H., Lotke P.A., Ranawat C.S., Ritter M.A., Salvati E.A., Sculco T.P., Thornhill T.S.; American College of Chest Physicians. Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from the American College of Chest Physicians – are they appropriate for orthopaedic surgery? // *J. Arthroplasty*. 2005. Vol. 20. № 3. P. 273–274.
6. Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Muehlhofer E., Dierig C., Misselwitz F., Kälebo P.; ODIXa-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement // *Circulation*. 2006. Vol. 114. № 22. P. 2374–2381.
7. Eriksson B.I., Borris L.C., Dahl O.E., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Misselwitz F., Muehlhofer E., Kälebo P. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor — for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement // *Thromb. Res.* 2007. Vol. 120. № 5. P. 685–693.
8. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Bandel T.J., Beckmann H., Muehlhofer E., Misselwitz F., Geerts W.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 26. P. 2765–2775.
9. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al; for the American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // *Chest*. 2008. Vol. 133. P. 381S–453S.
10. Hermans C., Claeys D. Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 3. P. 471–481.
11. Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E., Eriksson B.I., Mouret P., Muntz J., Sogliani A.G., Pap A.F., Misselwitz F., Haas S.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*. 2008. Vol. 372. № 9632. P. 31–39.
12. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.J., Misselwitz F., Turpie A.G.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 26. P. 2776–2786.
13. Lassen M., Turpie A.G.G., Rosencher N., Borris L.C., Ageno W., Lieberman J.R., Bandel T.J., Misselwitz F. Rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the RECORD3 trial // *Blood*. 2007. Vol. 110. № 11. Abstract 308.
14. NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guidelines // www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/VTEFullGuide.pdf
15. Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A., Pohlmann J., Roehrig S., Schlemmer K.H., Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. № 3. P. 514–521.
16. Planes A., Vochelle N., Darmon J.Y., Fagola M., Bellaud M., Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo // *Lancet*. 1996. Vol. 348. № 9022. P. 224–228.
17. Prandoni P., Bruchi O., Sabbion P., Tanduo C., Scudeller A., Sardella C., Errigo G., Pietrobelli F., Maso G., Girolami A. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled



- randomized study // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 17. P. 1966–1971.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN Publication, 2002.
 19. *Strebel N., Prins M., Agnelli G., Büller H.R.* Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 13. P. 1451–1456.
 20. *Turpie A.G., Fisher W.D., Bauer K.A., Kwong L.M., Irwin M.W., Kälebo P., Misselwitz E., Gent M.; OdiXa-Knee Study Group.* BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3. № 11. P. 2479–2486.
 21. *Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G., Gil-Garay E., Johnson K., FitzGerald G., Turibio F.M.* Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry // J. Bone Joint Surg. Br. 2007. Vol. 89. № 6. P. 799–807.
 22. *White R.H., Romano P.S., Zhou H., Rodrigo J., Bargar W.* Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. № 14. P. 1525–1531.
- Б.С. БЕЛОВ, О.Л. БЕЛОВА**
Фармакотерапия А-стрептококкового тонзиллита как основа первичной профилактики ревматической лихорадки
1. *Bisno A.L.* Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // Pediatrics. 1996. Vol. 97. № 6. Pt 2. P. 949–954.
 2. *Wannamaker L.W.* Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis // Am. J. Dis. Child. 1972. Vol. 124. № 3. P. 352–358.
 3. *Pfoh E., Wessels M.R., Goldmann D., Lee G.M.* Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis // Pediatrics. 2008. Vol. 121. № 2. P. 229–234.
 4. *Беляков В.Д.* Сюрпризы стрептококковой инфекции // Вестн. РАМН. 1996. № 11. С. 24–28.
 5. *Kaplan E.L.* T. Duckett Jones memorial lecture. Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century. Influences and dynamics of populations and pathogens: a failure to realize prevention? // Circulation. 1993. Vol. 88. № 4. P. 1964–1972.
 6. *Богомильский М.Р., Чистякова В.Р.* Детская оториноларингология: учебник для вузов. М., Гэотар-Медиа, 2006. 432 с.
 7. *Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др.* Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // Росс. ревматология. 1999. № 4. С. 20–27.
 8. *Белов Б.С.* А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии // Лечащий врач. 2002. № 1–2. С. 24–28.
 9. *McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E.* The validity of a sore throat score in family practice // CMAJ. 2000. Vol. 163. № 7. P. 811–815.
 10. *Jersid T.* Penicillin therapy in scarlet fever and complicating otitis // Lancet. 1948. Vol. 1. № 6505. P. 671–673.
 11. *Rammelkamp C.H., Wannamaker L.W., Denny F.W.* The epidemiology and prevention of rheumatic fever // Bull. New York Acad. Med. 1952. Vol. 28. № 5. P. 321–324.
 12. *Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr., Steinberg J.B., Crow S.D., Dildy B.F., Cope F., Zweighaft T.* Treatment of Group A streptococcal pharyngitis in children. Results of a prospective, randomized study of four antimicrobial agents // Clin. Pediatr. (Phila.). 1982. Vol. 21. № 2. P. 83–88.
 13. *Kafetzis D.A., Liapi G., Tsoia M., Aoudi H., Mathioudakis J., Paraskakis I., Bairamis T.* Failure to eradicate Group A beta-haemolytic streptococci (GABHS) from the upper respiratory tract after antibiotic treatment // Int. J. Antimicrob. Agents. 2004. Vol. 23. № 1. P. 67–71.
 14. *McCarty J.M.* Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994. Vol. 13. № 10. P. 846–850.
 15. *Holm S.E.* Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives // Pediatr. Infect. Dis. J. 1994. Vol. 13. № 1. Suppl. 1. P. S66–S69.
 16. *Still J.G.* Treatment of streptococcal pharyngitis in children with five days of azithromycin suspension // Proc. 34th Ann Meeting ICAAC. Orlando (Florida), 1994. Abstr. M67.
 17. *Roos K., Larsson P.* Loracarbef versus phenoxymethylpenicillin in the treatment of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis // Scand. J. Infect. Dis. 1997. Vol. 29. № 2. P. 141–145.
 18. *Bergman A., Werner R.J.* Failure of children to receive penicillin by mouth // N. Engl. J. Med. 1963. Vol. 268. P. 1334–1338.
 19. *Brook I.* The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. Vol. 17. № 6. P. 439–442.
 20. *Brook I., Gober A.E.* Persistence of group A beta-hemolytic streptococci in toothbrushes and removable orthodontic appliances following treatment of pharyngotonsillitis



Литература

- tis // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998. Vol. 124. № 9. P. 993–995.
21. Roos K., Holm S.E., Grahn-Hakansson E., Lagergren L. Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis – a randomized placebo-controlled multicentre study // Scand. J. Infect. Dis. 1996. Vol. 28. № 5. P. 459–462.
22. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis // Pediatrics. 2010. Vol. 126. № 3. P. 557–564.
23. Sela S., Barzilai A. Why do we fail with penicillin in the treatment of group A streptococcus infections? // Ann. Med. 1999. Vol. 31. P. 303–307.
24. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and path genetic implications // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 43. № 11. P. 1398–1406.
25. Zavadska D., Bērziņa D., Drukaļska L., Pugacova N., Miklasevics E., Gardovska D. Macrolide resistance in group A beta haemolytic Streptococcus isolated from outpatient children in Latvia // APMIS. 2010. Vol. 118. № 5. P. 366–370.
26. Savoia D., Avanzini C., Bosio K., Volpe G., Carpi D., Doti G., Zucca M. Macrolide resistance in group A streptococci // J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 45. № 1. P. 41–47.
27. Silva-Costa C., Ramirez M., Melo-Cristino J. Rapid inversion of the prevalences of macrolide resistance phenotypes paralleled by a diversification of T and emm types among Streptococcus pyogenes in Portugal // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49. № 5. P. 2109–2111.
28. Bozdogan B., Appelbaum P.C., Kelly L.M., Hoellman D.B., Andrasevic A.T., Drukalska L., Hryniewicz W., Hupkova H., Jacobs M.R., Kolman J., Konkoly-Thege M., Miciuleviciene J., Pana M., Setchanova L., Urbaskova P. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 Streptococcus pyogenes pediatric isolates from ten centers in central and eastern Europe (CCE) // Clin. Microbiol. Infect. 2003. Vol. 9. P. 741–745.
29. Alos J.I., Aracil B., Oteo J., Torresb C., Gómez-Garcésa J.L., the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. High prevalence of erythromycin-resistant clinda-mycin|miocamycin-susceptible (M-phenotype) Streptococcus pyogenes: results of a Spanish multicentre study in 1998 // J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 45. № 5. P. 605–609.
30. Grivea I.N., Al-Lahham A., Katopodis G.D., Syrogiannopoulos G.A., Reinert R.R. Resistance to erythromycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolates obtained between 1999 and 2002 from Greek children with tonsillopharyngitis: phenotypic and genotypic analysis // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. Vol. 50. № 1. P. 256–261.
31. Szczypa K., Sadowy E., Izdebski R., Hryniewicz W. A rapid increase in macrolide resistance in Streptococcus pyogenes isolates in Poland during 1996–2002 // J. Antimicrob. Chemother. 2004. Vol. 54. № 4. P. 828–831.
32. Козлов P.C., Сивая O.B., Шпынев K.B., Агапова E.Д., Розанова C.M., Гуцуцидзе E.H., Гудкова Л.В., Ильина В.Н., Катосова Л.К., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Молчанова И.В., Нехаева Г.И., Нуртдинова Н.М., Палютин Ш.Х., Фурлетова Н.М., Ценева Т.Я., Щетинин Е.В., Страчунский Л.С. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в различных регионах России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. Т. 7. № 2. С. 154–166.
33. Seppälä H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J., Muotiala A., Helenius H., Lager K., Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 7. P. 441–446.
34. McCarty J., Hedrick J.A., Gooch W.M. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis // Adv. Ther. 2000. Vol. 17. № 1. P. 14–26.
35. Mehra S., van Moerkerke M., Welck J., Sverrisson G., Sirotiakova J., Marr C., Staley H. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 1998. Vol. 17. № 6. P. 452–457.
36. Adam D., Hostalek U., Troster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime: comparison with 10-day treatment with penicillin // Klin. Padiatr. 1996. Vol. 208. № 5. P. 310–313.
37. McNeil S.A., Halperin S.A., Langley J.M., Smith B., Warren A., Sharratt G.P., Baxendale D.M., Reddish M.A., Hu M.C., Stroop S.D., Linden J., Fries L.F., Vink P.E., Dale J.B. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcus vaccine in healthy adult volunteers // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 41. № 8. P. 1114–1122.
38. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 40. № 12. P. 1748–1755.
39. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A., Milner R., Pusic M.V., Al Othman M.A. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis



in children // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 1. CD004872.

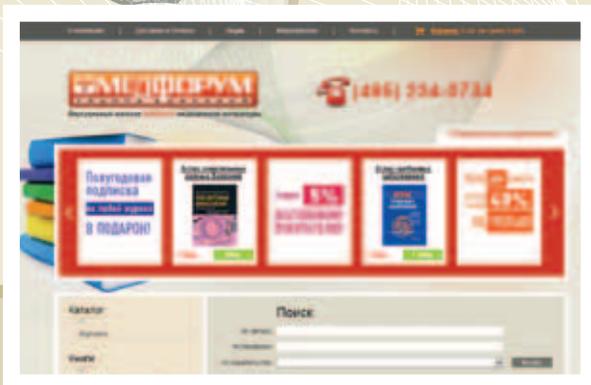
О.В. ВОРОБЬЕВА

Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность

1. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors / Ed. by J.R. Vein, R.M. Botting. London: William Harvey Press, 2001. P. 524–540.
2. Rainsford K.D. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions // Rheumatology (Oxford). 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 4–10.
3. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
4. Furlan A.D., Sandoval J.A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects // CMAJ. 2006. Vol. 174. № 11. P. 1589–1594.
5. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // Drugs. 1994. Vol. 48. № 3. P. 431–454.
6. Bjarnason I., Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract // Rheumatology (Oxford). 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 24–32.
7. Marbet G.A., Yasikoff Strub M.L., Macciocchi A., Tsakiris D.A. The effect of nimesulide versus placebo on hemostasis in healthy volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998. Vol. 54. № 3. P. 383–387.
8. Marini U., Spotti D., Magni E., Monti T. Double blind endoscopic study comparing the effect of Nimesulide and placebo on gastric mucosa of dyspeptic subjects // Drug Invest. 1990. Vol. 2. № 3. P. 162–166.
9. Rainsford K.D. Mode of action, uses and side-effects of anti-rheumatic drugs // Advances in anti-rheumatic therapy / Ed. by K.D. Rainsford. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996. P. 59–111.
10. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with anti-inflammatory drugs nimesulide and other non-steroidal // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
11. García Rodríguez L.A., Williams R., Derby L.E., Dean A.D., Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors // Arch. Intern. Med. 1994. Vol. 154. № 3. P. 311–316.
12. Macia M.A., Carvajal A., Garcia del Pozo J., Vera E., del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72. № 5. P. 596–597.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только НОВИНКИ
- ~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ~ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по ревматологии.

Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,

воспользуйтесь нашим предложением или
интернет-магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто –
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194
или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

- ✓ курьером (для Москвы)
- ✓ курьером (для регионов, данная услуга предоставлена EMS-Почта России)
- ✓ почтой (для регионов)

ОПЛАТА

- ✓ наличными курьеру (для Москвы)
- ✓ наличными курьеру (для регионов) предоплата (оплата квитанции)
- ✓ в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально
в зависимости от веса книги и региона

• Бланк заказа •

Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____

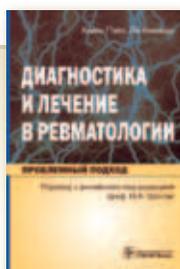


Остеопороз

*Котельников Г.П.,
Булгакова С.В.
ГЭОТАР-Медиа, 2010.
512 с., переплет*

В руководстве отражены современные взгляды на эпидемиологию, этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение, профилактику системного и локального остеопороза. Обобщены данные отечественной и зарубежной литературы, а также семилетний опыт работы сотрудников Центра по диагностике, профилактике, лечению остеопороза у нескольких тысяч пациентов с учетом межфедеральной и межвузовской интеграции и принципов доказательной медицины.

Цена 742 руб.



Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход

*Пайл К., Кеннеди Л.
Перевод с англ. / Под ред.
Н.А. Шостак. ГЭОТАР-Медиа, 2011. 368 с., обложка*

В руководстве рассмотрены типичные вопросы, возникающие при лечении пациентов с ревматическими заболеваниями. Представлены важнейшие направления в ревматологии, затрагивающие ведение больных с ревматоидным артритом, фибромиалгическим синдромом, синдромом запястного канала, аутоиммунными заболеваниями и их сосудистыми осложнениями, остеопорозом, инфекционными болезнями. Внимание уделяется также проблеме протезирования суставов и вопросам питания. Приводятся новые методы лечения ревматических заболеваний, а также последние достижения научных исследований.

Цена 560 руб.



Справочник по ревматологии

*Хаким А., Клуни Г.,
Хак И.
Перевод с англ.
Татаркина Н.И. /
Под ред. О.М. Лесняк.
ГЭОТАР-Медиа, 2010.
560 с., переплет*

Справочник посвящен алгоритмам диагностики и ведения пациентов с острой и хронической скелетно-мышечной патологией. В книге в ясной и доступной форме представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, клиническую картину и лечение заболеваний суставов и мышц: ревматоидного артрита, артропатии, поражений позвоночника и др. Приводимые схемы лечения основаны на последних рекомендациях, являются общепризнанными и не содержат спорных методик. Карманный формат издания делает его доступным и удобным в повседневной работе.

Цена 784 руб.



Ревматология: Национальное руководство (+ CD)

*Под ред. Е.Л. Насонова,
В.А. Насоновой. ГЭОТАР-Медиа, 2010.
720 с., обложка*

Руководство включает в себя всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В данном руководстве равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения. Содержит современную и актуальную информацию по диагностике и лечению основных ревматологических синдромов и заболеваний. Самостоятельные разделы посвящены применяемым в ревматологии диагностическим и лечебным методам. В подготовке настоящего издания в качестве авторов-соавторов и рецензентов участвовали ведущие специалисты страны. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.

Цена 2100 руб.



Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп.

Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. ГЭОТАР-Медиа, 2010. 272 с., обложка

Рекомендации разрабатывались группой российских ученых, специалистов в различных областях клинической медицины, занимающихся остеопорозом. Каждый раздел представляет собой структурированный отчет о проведенном литературном поиске и анализ его данных с позиций доказательной медицины. Все разделы содержат материалы существующих клинических рекомендаций (если таковые имеются) и данные собственного литературного поиска. В связи с накоплением новых данных впервые разработан раздел, в который собраны основные сведения о диагностике и лечении остеопороза у мужчин.

Цена 490 руб.



Лучевая диагностика заболеваний костей и суставов: Атлас-руководство

*Бургенер Ф.А.,
Кормано М., Цудас Т. /
Под ред. С.К. Тернового,
А.И. Шехтера.
ГЭОТАР-Медиа, 2011.
552 с., переплет*

Настоящее издание является источником важнейшей информации, помогающей в дифференциальной диагностике заболеваний костей и суставов. В книге содержатся более 1000 рентгенограмм и иллюстраций с подробными комментариями, акцентированными на основных признаках заболевания.

Цена 1680 руб.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

- подписка с любого номера (после оплаты счета вы будете получать журнал с ближайшего номера)
- доставка журнала заказной бандеролью
- лучшая цена (по сравнению с ценой в каталоге «Роспечать»)
- обратная связь с редакцией (вы всегда можете узнать о сроках выхода, доставке и пр., а также оставить свои пожелания относительно содержания журнала)

Чтобы оформить подписку, достаточно оплатить данный счет или позвонить по телефону (495) 234-07-34 доб. 195 и заказать счет по факсу или электронной почте.

ВНИМАНИЕ!!! В платежном поручении в графе «Назначение платежа» ОБЯЗАТЕЛЬНО указывайте точный почтовый адрес для доставки журнала!

ООО «Медфорум-Медиа»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953	КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»			
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»		БИК Сч. №	044552272 30101810200000000272

СЧЕТ № 2-РТО от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакоterapia. Ревматология. Травматология. Ортопедия»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. С 2010 года выходит журнал «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки быстроты эффекта^{1,2,a}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^bПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикооксиб, MSD)

^aВ рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование различных доз с плацебо- и активным контролем было включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n = 75), 120 мг (n = 76), 180 мг (n = 74) и 240 мг (n = 76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n = 48) или плацебо (n = 49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®, МНН: эторикоксиб. **СОСТАВ:** на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. **Остеoarтроз:** Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. **Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит:** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. **Острый подагрический артрит:** Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Прием препарата АРКОКСИА требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту врача. **ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница «Рэдиссон-Славянская», Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004; 26(5):667-679. 2. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными, противопоказаниям и мерам предосторожности.



Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк., 119049, Россия, Москва, ул. Павловская, д. 7. Тел.: (495) 916-71-00, Факс: (495) 916-70-94. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Аркоксия® Зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права MSD Idea Inc, Glattbrugg, Switzerland, 2009. Все права защищены. 07-11-ACX-2009-RUCA-013(W-1245704)-J.